FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Julien HOEL

Né à Reims (Marne), le 2 Mars 1884

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE REIMS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE

DE LA

LEUCÉMIE MYÉLOIDE

Président : M. A. GILBERT, *Professeur*

REIMS

MATOT-BRAINE, IMPRIMEUR-LIBRAIRE-EDITEUR

Henri MATOT (I ✿), Fils et Successeur

6, Rue du Cadran-Saint-Pierre, 6

—

1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen.....	M. LANDOUZY.
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et Chimie générale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	ACHARD.
Pathologie médicale.....	WIDAL. DEJERINE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	Pierre MARIE.
Histologie.....	PRENANT.
Opérations et Appareils.....	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	MARFAN.
Hygiène.....	CHANTEMESSE.
Médecine légale.....	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale.....	HAYEM. GILBERT. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants.....	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....	N...
Clinique chirurgicale.....	DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique.....	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements.....	BAR. PINARD. **RIBEMONT-DESSAIGNES**
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.			
BALTHAZARD.	COUVELAIRE.	LECENE.	OMBREDANNE.
BERNARD.	DESGREZ.	LENORMANT.	PROUST.
BRANCA.	DUVAL (P.).	LEQUEUX.	RATHERY.
BRINDEAU.	GOUGEROT.	LERI.	RETTERER.
BROCA (André).	GRÉGOIRE.	LOEPER.	RICHAUD.
BRUMPT	GUENIOT.	MACAIGNE.	ROUSSY.
CAMUS.	GUILLAIN.	MAILLARD.	ROUVIÈRE.
CARNOT.	JEANNIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CASTAIGNE.	JOUSSET (A.).	MULON.	SICARD.
CHEVASSU.	LABBE (M.).	NICLOUX.	TERRIEN.
CLAUDE.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
	LAIGNEL-LAVASTINE.	OKINCZYC.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR STRAPART

Professeur à l'École de Médecine de Reims

A MES PARENTS

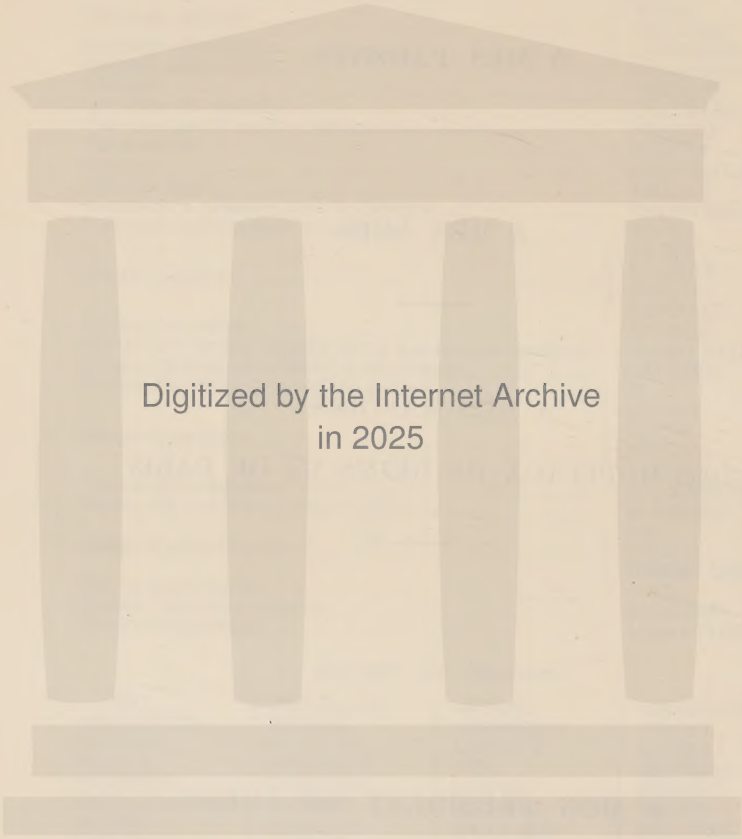
A MES AMIS

A MES MAITRES

DES HOPITAUX DE REIMS ET DE PARIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. GILBERT



Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/contributionletu0000vari_q9t5

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE

DE LA

LEUCÉMIE MYÉLOIDE

INTRODUCTION

C'est en 1845 que Virchow définit la leucémie comme une maladie des organes hématopoiétiques, caractérisée : cliniquement, tantôt par l'hypertrophie de la rate et du foie, tantôt par l'hypertrophie des ganglions lymphatiques ; histologiquement par des altérations du sang, diminution des globules rouges et augmentation considérable des globules blancs.

Depuis, de nombreux savants, au premier rang desquels se trouvent Neumann (1870), Ehrlich (1878), et, en ces dernières années, Jolly et Dominici, ont poussé très avant l'étude de la nature de la leucémie. Malgré ces recherches si remarquables sur la constitution intime du sang et des organes hématopoiétiques : moelle osseuse, rate, ganglions, la thérapeutique est restée à peu près désarmée : le fer, le

quinquina, la quinine, l'arsenic, l'iode se sont montrés impuissants non seulement à retarder l'issue fatale, mais même à amener quelques améliorations.

C'est seulement en ces dernières années qu'une thérapeutique nouvelle a surgi, appuyée tout entière sur des données physiques : la radiothérapie. C'est en 1902 que Pusey, en 1903 que Senn songèrent à appliquer le traitement électrique à la leucémie sous ses deux formes : leucémie médullo-splénique, leucémie ganglionnaire. Cette méthode, malgré sa jeunesse, possède déjà à son actif de nombreux cas d'amélioration considérable et même de guérison avérée, transformant le pronostic autrefois si grave.

C'est ce traitement radiographique que nous allons étudier.

Tout d'abord, nous devons adresser nos sincères remerciements à M. E. Launois, Médecin à l'Hôpital Lariboisière, qui nous a inspiré l'idée de ce travail et a bien voulu nous communiquer des observations probantes, et au Docteur Henri Beclère qui nous a admis dans son service, nous a initié à la pratique radiothérapique et nous a donné ses résultats de laboratoire.

Nous prions ces deux Maîtres d'agréer l'assurance de notre profonde reconnaissance.

Nous nous rappellerons aussi avec émotion des leçons cliniques et des bons conseils que nous ont prodigués nos Maîtres de l'Ecole de Reims : MM. les Professeurs Harman, Colleville, Langlet, Jacquinet, Simon, Lardennois, MM. les Docteurs Guelliot, Luton, Fossier.

A Paris nous avons gardé le meilleur souvenir du temps fructueusement passé dans le service de M. le

Professeur Bar, de MM. les Docteurs Sébileau et Morax. Qu'ils reçoivent ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Enfin, nous tenons à remercier d'une façon particulière M. le Professeur A. Gilbert qui nous a fait le grand honneur de présider à la soutenance de notre thèse.

DE LA LEUCÉMIE MYÉLOIDE

La leucémie est un état morbide caractérisé par une augmentation excessive du nombre des globules blancs avec bouleversement de la formule leucocytaire et présence dans le sang de cellules anormales. En même temps, au niveau des organes hématopoiétiques : moelle osseuse, rate, ganglions, se développe une hyperplasie permanente qui, suivant les cas, revêt un type anatomique différent (Clerc). C'est ainsi qu'Ehrlich a isolé deux variétés de leucémies : 1° l'une *myéloïde* constituée par la prolifération du tissu de la moelle osseuse, et apparition dans le sang des myélocytes et de globules rouges nucléés ; 2° l'autre *lymphoïde* constituée par la prolifération du tissu lymphatique, avec prédominance dans le sang des lymphocytes, des petits et moyens mononucléaires prenant naissance dans les ganglions et dans la rate. Dans cette classification, il ne reste plus de place pour la leucémie splénique, c'est-à-dire pour cette mégalosplénie qui est le phénomène fondamental au point de vue clinique, celui qui attire tout d'abord l'attention du malade et du méde-

cin. En effet, Ehrlich, examinant ces rates énormes, y trouvait surtout des cellules d'origine médullaire, et il considérait, en conséquence, ces splénomégalies comme de véritables métastases. Cette théorie absolue du Maître allemand n'est plus admise, car l'on sait que la rate, organe essentiellement lymphoïde, est, en partie, également un organe myélogène ; si cette fonction myéloïde est insignifiante à l'état normal, elle se manifeste dans certains états pathologiques et en particulier dans la leucémie myéloïde. C'est ainsi que l'on trouve deux espèces de mégalosplénies qui, au point de vue histologique, sont entièrement différentes l'une de l'autre, à un stade avancé de la maladie : l'une, la mégalosplénie lymphocytique où les follicules atteints de lymphadénose se développent et s'hypertrophient aux dépens de la pulpe au point que tout le tissu pulpaire est comprimé et détruit, l'autre, la mégalosplénie myélogène où la pulpe, gonflée de myélocytes, s'hypertrophie et détruit peu à peu les follicules.

D'ailleurs les formes mixtes sont nombreuses.

Nous localiserons notre travail à l'étude de la leucémie myéloïde.

Nous passerons rapidement sur l'étiologie et la symptomatologie ; nous étudierons d'une façon plus complète le sang à l'état normal et à l'état pathologique, et nous insisterons particulièrement sur l'objet spécial de notre thèse : le traitement électrique.

ÉTIOLOGIE, SYMPTOMATOLOGIE

Nous ignorons les causes exactes de cette grave maladie. Nous savons seulement que la leucémie myéloïde est deux fois plus commune chez l'homme que chez la femme, que c'est surtout une maladie de l'âge adulte, qu'elle s'observe généralement de 30 à 50 ans, qu'elle devient rare après 60 ans ; qu'elle est assez fréquente chez des sujets âgés de moins de 30 ans. Au-dessous de 15 ans, elle est exceptionnelle.

La leucémie est souvent méconnue, car la longue intégrité de l'état général rend le début particulièrement latent, insidieux et fait que bien souvent la leucémie ne se démasque qu'au cours d'une affection intercurrente. D'autres fois l'augmentation progressive de l'abdomen, une sensation de tiraillements, de pesanteur dans l'hypocondre gauche attirent l'attention du malade et du médecin sur la rate. Cependant, après une période plus ou moins longue, la maladie se constitue définitivement et présente trois groupes de symptômes ou signes : A) les uns sont révélés par l'état général du patient ; B) les seconds par l'examen des organes hématopoiétiques ; C) les derniers par l'étude du sang qui seule pourra fixer le diagnostic.

A. **Etat général**

L'état général est plus ou moins atteint. Pendant longtemps le facies du malade peut rester florissant, mais à une époque plus ou moins tardive la santé périclite au point de forcer les

malades à s'aliter complètement. Il se déclare une anémie profonde. En général c'est l'intensité de cette anémie concomitante et non celle de la leucémie qui règle l'atteinte de l'état général. Les téguments et les muqueuses prennent une teinte cireuse et verdâtre. L'amaigrissement n'est pas nécessairement accentué, mais il manque rarement. Cette anémie peut encore être hâtée par des *hémorragies* généralement peu importantes mais multiples : épistaxis, hémorragies gingivales, metrorragies, purpura. On n'observe guère d'hématuries, ni d'hématémèses, ni d'enterorragies. Par contre les hémorragies rétiniennes sont très fréquentes.

Les troubles digestifs : inappétence, diarrhée, peuvent être assez marqués pour rendre l'alimentation difficile. *Au cœur*, on entend des bruits de souffles anémiques. Des *œdèmes périphériques*, des *sueurs profuses* se rencontrent parfois, mais seulement à la période ultime de la maladie.

La fièvre existe en dehors de toute complication, mais reste relativement modérée. Elle est généralement à type rémittent, présente son maximum le soir, où la température monte à 38°, 39°, 39°5. Souvent elle survient par poussées et alors peut prendre un type intermittent. Dans certains cas elle manque complètement.

Les urines sont souvent abondantes, le malade présente une *véritable polyurie* (Menetrier et Aubertin). Elles sont fréquemment albumineuses (5 à 10 grammes par litre), mais leur composition chimique ne présente rien de fixe ; toutefois il faut noter une augmentation très marquée de l'acide urique.

B. **Organes hématopoiétiques**

La prolifération du tissu myéloïde peut intéresser non seulement les principaux centres hématopoiétiques, rate, foie, moelle osseuse, mais encore presque toutes les régions de l'économie où existe du tissu myéloïde, donnant ainsi au tableau clinique une grande variété.

La *splénomégalie* est cependant le signe capital, typique de la leucémie myéloïde. La rate peut devenir énorme et atteindre 25 à 30 centimètres de long et 20 à 25 de large et même davantage. Chez le malade de M. Beclère (Voir *Obs. 2*) la rate atteignait 31 centimètres en hauteur et 39 en largeur. Son poids, qui normalement est de 180 à 200 grammes, peut arriver jusqu'à 8 et 10 kilogrammes. Elle subit une hypertrophie massive. On constate dans l'hypocondre gauche, directement sous la peau, une tumeur très dure, non bosselée, dont le bord antérieur paraît assez mince et forme quelquefois sous la peau un ressaut visible à la simple inspection. La limite inférieure de l'organe est plus ou moins basse. Souvent elle dépasse les fausses côtes de 10 centimètres et descend au-dessous de l'ombilic. Dans les fortes splénomégalies, qui sont très fréquentes, le pôle inférieur atteint l'épine iliaque, parfois la symphyse pubienne et même peut parvenir jusqu'à la fosse iliaque du côté opposé. Son bord droit atteint et dépasse la ligne médiane. La rate, pendant qu'elle subit une pareille hypertrophie, montre un notable changement de forme : son extrémité inférieure tend à dépasser la ligne médiane en diagonale, ce qui fait que l'organe empiète sur la fosse iliaque droite plus que sur

l'hypocondre droit ; on a alors une forme de croissant dont une pointe serait à la région splénique, l'autre à l'épine iliaque droite et dont la concavité regardant en haut et à droite dépasse à peine l'ombilic. La rate a probablement légèrement basculé, d'autant plus que presque toujours il y a un certain degré de ptose de l'organe, à moins que des adhérences très fortes ne l'unissent au diaphragme. (Menetrier et Aubertin.)

Dans de nombreux cas cependant la rate n'atteint pas de pareilles dimensions et sa forme générale n'est pas modifiée.

La douleur spontanée ou provoquée est très variable et se borne bien souvent à une sensation vague de pesanteur ou de tiraillement.

En raison de cette voussure splénique le côté droit du ventre semble creux à moins d'*hépatomégalie* concomitante. Celle-ci manque rarement. Le foie déborde les fausses côtes de trois à quatre travers de doigt (5 à 15 centimètres). Sa surface est lisse, non indurée, non douloureuse. Souvent on éprouve de la difficulté à délimiter exactement ce qui revient au foie et à la rate hypertrophiés. En général il n'y a ni ictère ni ascite.

Les altérations de la moelle osseuse ne se dévoilent souvent pas à l'examen clinique ; d'autres fois les douleurs spontanées ou provoquées indiquent l'envahissement médullaire et périostique. Ces douleurs s'observent particulièrement dans les os des membres au niveau des épiphyses ; on constate aussi une douleur vive provoquée par la pression dans un point bien limité du sternum à l'union du manubrium et du corps de l'os. (Aubertin.)

Les ganglions lymphatiques semblent souvent indemnes ou du moins peu apparents. Cette absence

d'hypertrophie ganglionnaire est la règle à toutes les périodes de la maladie. Si on cherche bien, on peut trouver dans les aisselles et dans les aînes quelques très petits ganglions, ni durs ni douloureux, pouvant tenir à diverses causes. Mais ces ganglions n'atteignent jamais le volume de ceux de la leucémie lymphatique. Dans celle-ci les ganglions cervicaux sont les plus volumineux, ils ne sont jamais pris dans la leucémie myéloïde.

Les symptômes cliniques que nous venons de passer en revue n'entraînent que la présomption de la leucémie ; l'hématoscopie seule permettra d'en affirmer l'existence.

Avant d'étudier le sang d'un leucémique, rappelons rapidement la composition globulaire du sang normal.

C. **Sang normal**

A l'état physiologique le nombre des *globules rouges* est d'environ 5.000.000 chez l'homme et 4.500.000 chez la femme par millimètre cube de sang. Le nombre des globules blancs est beaucoup moins considérable, mais varie en proportion beaucoup plus grande que celui des globules rouges. Il oscille de 7 à 10.000 en dehors de tout état pathologique. Le rapport globulaire, c'est-à-dire celui des globules blancs aux globules rouges est de 1 GB pour 300 à 400 GR (1 : 300 — 1 : 400).

GLOBULES ROUGES. — Ces globules ont normalement une forme régulière arrondie ; ce sont des disques biconcaves, ayant un diamètre de 6 à 9 $^{m}/_{m}$, présentant une teinte jaune verdâtre due à l'hémoglobine qui renferme le protoplasma. Ils sont

dépourvus de noyaux. Leur nombre est très considérable et leur teneur constante. Ainsi que nous l'avons vu, le taux oscille entre 4.500.000 et 5.000.000 par millimètre cube. La proportion de l'hémoglobine dans le sang est de 13 à 14 pour cent.

A côté des hématies, signalons les *hématoblastes* ou petits éléments arrondis incolores ayant tendance à se grouper en amas. Leur nombre est très variable même à l'état physiologique. Il oscille entre 200.000 et 500.000 par millimètre cube. A l'état pathologique ce nombre peut s'élever à 800.000 ou par contre baisser à 50.000 et même 35.000.

Le rapport des hématoblastes aux globules rouges varie de 1 : 25 — 1 : 10.

GLOBULES BLANCS. — D'après l'aspect et les réactions colorantes du noyau et du protoplasma, on distingue, avec Ehrlich, dans le sang plusieurs espèces de leucocytes.

1° Mononucléaires. — Ce sont des leucocytes caractérisés par l'existence d'un noyau unique plus ou moins régulier et arrondi. Il faut diviser les mononucléaires en plusieurs groupes.

a) *Lymphocytes* ou *petits mononucléaires*. — Ce sont de petits éléments arrondis avec un gros noyau également arrondi, très coloré, entouré d'une mince couche de protoplasma plus ou moins nette. Leur diamètre est à peu près égal à celui d'un globule rouge, cependant quelquefois il le dépasse du double. On en trouve de 20 à 25 0/0.

b) *Grands mononucléaires*. — Eléments beaucoup plus volumineux que les précédents ayant 3 à 4 fois fois le diamètre d'un globule rouge. Le noyau a une forme variée, arrondie, ovalaire, réniforme en

bissac et est généralement excentrique. Il se colore moins bien que celui des lymphocytes. Le protoplasma est clair, non granuleux beaucoup plus abondant que dans les précédentes cellules. Ces grands mononucléaires sont rares : 2 à 4 0/0.

Entre ces deux groupes de mononucléaires on trouve de nombreuses formes de transition, c'est-à-dire un certain nombre de leucocytes qu'il est difficile de ranger dans l'une de ces deux catégories. (Ces cellules sont du volume d'un grand mononucléaire et possèdent un noyau pâle plus ou moins incurvé).

2° Polynucléaires. — Ce sont des globules possédant un noyau formé de plusieurs lobes réunis par des filaments chromatiques plus ou moins minces. Fortement coloré et très irrégulier ce noyau représente un V, un U, un Z, un O. Même parfois ils paraissent posséder deux ou plusieurs noyaux nettement séparés les uns des autres. Tous ont un protoplasma parsemé de granulations fines et variées, se colorant diversement suivant les réactifs. On divise ces polynucléaires, qui sont les plus abondants des leucocytes, en trois groupes suivant leur réaction aux matières colorantes.

a) *Polynucléaires neutrophiles.* — Ils ont un noyau contourné, bi ou trilobé. Le protoplasma présente des granulations très fines, neutrophiles, ne se colorant bien que par l'action d'un mélange en certaines proportions d'un colorant basique et d'un colorant acide (bleu de Unna). Ces neutrophiles sont en majorité de 70 à 75 0/0 et représentent les véritables leucocytes du sang, tandis que les mononucléaires sont avant tout les cellules de la lymphe.

b) *Polynucléaires éosinophiles ou acidophiles*, 2 à 4 0/0. — Ils ressemblent beaucoup aux précédents, ont la même forme, mais leur protoplasma renferme de grosses granulations, rondes, se colorant en rouge vif par les couleurs acides (éosine, triacide) ; ces granulations toujours volumineuses sont beaucoup moins nombreuses que dans les neutrophiles.

c) *Polynucléaires basophiles.* — On les désigne encore sous le nom de *mastzellen*. Le noyau de ces leucocytes se colore d'une façon moins intense que celui des autres polynucléaires. Leur protoplasme possède des granulations volumineuses ne se colorant que par certaines couleurs basiques (bleu de Unna, bleu de méthylène, thionine).

Très rares dans le sang normal, on ne les trouve qu'à l'état pathologique.

Ici encore, on peut trouver entre les différents groupes de nombreux intermédiaires.

Le rapport de ces divers globules est assez constant. Chez l'adulte, on trouve en moyenne sur 100 leucocytes : 32 à 33 mononucléaires, 64 à 65 polynucléaires neutrophiles, 1 à 2 polynucléaires éosinophiles, 0,5 Mastzellen. C'est ce qu'on nomme l'*équilibre leucocytaire*.

« Cette constance est vraiment très remarquable, si l'on songe à la multitude des causes qui pourraient à chaque instant troubler l'équilibre leucocytaire. Il faut admettre, pour l'expliquer, une sensibilité exquise des organes hématopoiétiques et une relation intime entre ces divers organes, dans lesquels la production cellulaire est réglée de façon à mettre en liberté à chaque instant exactement le nombre de cellules nécessaires pour remplacer celles qui se détruisent afin que la proportion relative reste la même. » (Marcel Labbé.)

Telles sont les diverses espèces globulaires que l'on observe dans le sang physiologique. Mais dans le sang pathologique, l'équilibre leucocytaire est toujours rompu et il peut apparaître une série de formes anormales.

Sang pathologique

GLOBULES ROUGES. — Dans les maladies aiguës, les globules rouges et l'hémoglobine sont relativement peu altérés. Ils subissent, au contraire, des modifications considérables dans les maladies chroniques, modifications dans leur nombre et dans leur forme. En outre, à côté des hématies normales, on observe à l'état pathologique des globules rouges *nucléés*, qui constituent le premier stade formatif de l'hématie normale et qui peuvent présenter trois formes :

a) *Normoblastes.* — Ce sont des hématies du volume d'un globule rouge ordinaire possédant un noyau généralement unique, arrondi, assez gros, ayant la propriété de se colorer fortement par les couleurs basiques. Il est beaucoup plus coloré que les noyaux leucocytaires. Dans la grande majorité des cas, le protoplasma présente les mêmes affinités colorantes que celui des hématies ordinaires.

b) *Microblastes.* — Ne diffèrent des éléments précédents que par leurs plus petites dimensions. Ils se rencontrent aussi plus rarement.

c) *Mégaloblastes.* — Ils atteignent trois à quatre fois la taille des globules rouges normaux. Ils se distinguent, en outre, des normoblastes par le fait que le

noyau volumineux se colore moins fortement par les couleurs basiques, a moins de netteté et que le protoplasma est moins fortement teinté par les couleurs acides.

Le noyau de ces globules rouges nucléés est le plus souvent unique et arrondi. Dans quelques cas il peut être irrégulier et bilobé. Parfois on rencontre des hématies à plusieurs noyaux.

GLOBULES BLANCS. — On peut trouver des leucocytes mononucléaires volumineux contenant des *granulations* qui, selon les cas, seront baso-neutro-acidophiles.

On désigne ces *mononucléaires granuleux* sous le nom de *myélocytes* (parce qu'ils sont par excellence les cellules de la moelle, et qu'on ne les trouve que là à l'état normal).

a) *Myélocytes neutrophiles* ou *mononucléaires* à protoplasma rempli de granulations neutrophiles à gros noyau peu coloré. Ce sont des leucocytes géants.

b) *Myélocytes éosinophiles* ou *leuco-mononucléaires éosinophiles*. — Ils ne se distinguent des précédents que par la coloration rouge que prennent leurs granulations avec les couleurs acides.

c) *Plasmatzellen de Unna* qui ont la forme et les dimensions des lymphocytes, mais possèdent un protoplasma nettement basophile.

On peut également rencontrer les *cellules de Türck*, éléments ayant les dimensions de lymphocytes ou de grands mononucléaires, mais dont le protoplasma possède la propriété de fixer énergiquement les couleurs basiques.

Sang leucémique.

Connaissant la composition du sang à l'état normal et à l'état pathologique, étudions les variations que présente le sang d'un malade atteint de leucémie myéloïde.

Le sang leucémique n'a pas, comme on l'a dit, une couleur violacée, brunâtre, laiteuse ou pyoïde. Effectivement il est un peu pâle, mais ne diffère que peu, soit à l'aspect de la goutte prise au doigt, soit dans la pipette de l'hématomètre, d'un sang d'anémie plus ou moins intense.

Dans un cas où le chiffre leucocytaire dépassait 1.300.000, Aubertin n'a constaté aucun aspect laiteux ni pyoïde.

Si l'on dilue une goutte de sang dans vingt gouttes d'eau distillée, on obtient un liquide trouble et opalescent au lieu d'un liquide rose et transparent comme on l'observe à l'état physiologique ; en effet, les leucocytes, non immédiatement détruits, troublent la transparence du liquide.

La coagulation est normale ; mais le caillot présente assez souvent à sa surface une mince couche rosée formée de leucocytes et de fibrine. Ce caillot se rétracte normalement.

La densité serait diminuée et pourrait tomber de 1055, chiffre normal, à 1023. Cette diminution de densité est peut-être simplement due à l'anémie concomitante. (Menetrier et Aubertin.)

Les caractéristiques du sang leucémique sont : 1° la diminution des hématies et la formation de globules rouges nucléés ; 2° l'augmentation de tous les globules blancs et l'apparition dans le sang des myélocytes.

GLOBULES ROUGES. — Le chiffre des hématies diminue considérablement et cette diminution est en général d'autant plus marquée que la leucémie est plus avancée dans son évolution, c'est-à-dire, que les leucocytes sont devenus plus nombreux. Cette anémie semble en partie causée par l'insuffisance formatrice de la moelle du côté de la série rouge (Aubertin). Cependant le plus souvent l'hypoglobulie accompagnant la leucémie myéloïde ne tombe pas à des chiffres très bas ; le taux des globules rouges oscille entre 1.500.000 et 3.000.000. Il est exceptionnel qu'il tombe à un million. Parallèlement la proportion de l'hémoglobine diminue du tiers, quelquefois de près de la moitié : C'est là la cause de l'anémie concomitante, anémie qui peut être si profonde et si grave.

La présence des *globules rouges nucléés* dans le sang myéloïde doit être considérée comme constante. Ce sont surtout des normoblastes à petit noyau foncé, mais on rencontre toujours un petit nombre de mégaloblastes à gros noyau vésiculeux ainsi que différentes formes de transition. La proportion la plus habituelle des globules rouges nucléés est de 1 ou 2 pour 100 leucocytes. Plus souvent le chiffre est faible : 0,2 et parfois 0,1 pour 100 globules blancs, exceptionnellement 3 à 5 pour 100 leucocytes.

GLOBULES BLANCS. — L'hyperleucocytose peut être considérable ; le nombre de leucocytes, qui, normalement, est de 7 à 9.000, atteint 60.000 et 100.000. Le chiffre leucocytaire peut même parfois monter à 400 et 600.000 et plus. Chez un malade cité par Aubertin, il est resté pendant un certain temps supérieur à 1 million. En même temps, le

rapport des globules blancs aux globules rouges, qui, normalement, est de 1/600, peut s'élever à 1/10, 1/5 et *même tendre vers l'unité.*

Cependant il faut remarquer que la valeur de ce rapport n'est pas seulement lié à l'hyperleucocytose, mais aussi à *la diminution du nombre des hématies.*

Cette hyperleucocytose de la leucémie myéloïde se manifeste essentiellement par *l'augmentation du nombre des polynucléaires* et *l'apparition des myélocytes.* Les polynucléaires éosinophiles peuvent atteindre 100.000 par millimètre cube, les matzellen, rares dans le sang normal, montent à 3 et 4/100 et parfois 10 100. Les myélocytes à granulations neutro-baso ou éosinophiles sont très fréquents, mais ce sont les myélocytes neutrophiles qui restent les plus nombreux. Ce sont des cellules plus volumineuses que les polynucléaires, à noyau unique, dont le protoplasma est bourré de granulations que le triacide colore en violet. Il faut remarquer la grande quantité de formes de transition qui les relient aux polynucléaires, formes consistant en noyaux incurvés plus ou moins déchiquetés et irréguliers. Enfin, on observe presque constamment la présence de cellules de taille variable à noyaux plus ou moins clairs à protoplasma non granuleux abondant prenant d'une manière homogène les bleus basiques, ce sont les grands mononucléaires basophiles *non granuleux de* Dominici. Parfois la masse protoplasmique renferme des zones mieux différenciées et granuleuses, début de transformation en myélocytes granuleux. Enfin le noyau de quelques myélocytes présente des formes mitosiques indiscutables.

Il est très difficile d'établir entre les différents leucocytes une proportion constante. Ainsi le taux des polynucléaires oscille en général entre 20 et

60 0/0 ; celui des myélocytes neutrophiles entre 15 et 40 0/0 ; celui des mastzellen de 2 à 4 0/0.

La formule leucocytaire n'est jamais identique, chaque malade a la sienne. Cependant *l'abondance absolue et relative des éosinophiles et mastzellen, comme aussi la présence de nombreux myélocytes restent le propre de la leucémie myéloïde.*

MARCHE, DURÉE, TERMINAISON

L'évolution de la maladie est lente et procède souvent par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission, rémission douteuse et qui peut en imposer à tort pour une sédation définitive. La guérison reste donc douteuse et la durée moyenne oscille entre deux et quatre ans ; on a signalé quelques cas où la mort ne survient qu'au bout de huit ans. D'autre fois la marche est plus rapide et le malade succombe en quelques mois.

L'affection au début passe vraiment par un stade aleucémique, puis rapidement la leucocytose s'élève, pour s'abaisser au moment des rémissions sans que pour cela la formule sanguine redevienne normale ; le nombre des globules blancs diminue fréquemment peu de temps avant la mort.

Celle-ci survient au cours d'une cachexie avec asthénie progressive ou bien d'une anémie grave lentement ou brusquement développée. D'autres fois, le coma, une hémorragie cérébrale ou méningée, une hémorragie abondante enlèvent rapidement le malade.

D'autres fois encore, la fièvre s'allume et une infection surajoutée, à pneumocoques streptocoques ou autres termine la scène. La tuberculose peut envahir non seulement les poumons mais aussi la rate, les ganglions, etc.

Toutes les infections ne sont pas mortelles, mais elles modifient profondément la formule hémoleucocytaire. La leucocytose devient moins importante et tombe à 50.000, 20.000 et moins, les globules rouges nucléés ainsi que les myélocytes tendent à

disparaître ; à leur place on constate une polynucléose. Cet état de choses dure peu, car la lésion sanguine reprend ses caractères antérieurs, même si l'infection persiste (Clerc).

En résumé on peut dire que presque toujours la leucémie myéloïde est une maladie qui se termine par la mort.

C'est seulement depuis l'application de la radiothérapie que le pronostic en est devenu beaucoup moins sombre, puisque grâce à elle on peut améliorer et même guérir la leucémie myéloïde. Tous les autres moyens précédemment employés : fer, arsenic, quinine, ne sont que des moyens adjuvants.

HISTORIQUE DE LA RADIOTHÉRAPIE

DANS LA LEUCÉMIE

Les rayons X sont employés comme agent thérapeutique dans le traitement des leucémies depuis 1901. Les premières publications à ce sujet paraissent en Amérique. C'est d'une façon d'abord empirique que Pusey, en 1902, puis Senn, en 1903, employèrent la radiothérapie. Alors que les conclusions de Pusey sont incertaines, Senn, au contraire, signale pour la première fois les heureux effets dus aux rayons X dans les leucémies, effets se montrant tant sur la leucocytose sanguine que sur le volume des glandes, de la rate ou de l'état général.

Le premier cas de leucémie cliniquement et hématologiquement guéri est une leucémie myéloïde. Celle-ci présentait à l'examen du sang 64.800 leucocytes dont 56/100 de myélocytes et en outre une splénomégalie énorme. Trois mois après, cette leucémie présente une formule leucocytaire normale avec totale disparition des myélocytes et une diminution très accentuée de la rate.

En 1904, Brown, Bryant, Crane Smith en Amérique, Ahrens, Krone en Allemagne, publient des

cas analogues avec guérison ou amélioration très notable. (Beaujard.)

En mars 1901, Heincke publie ses premières expériences dans lesquelles il constate l'action destructive des rayons X sur le tissu lymphoïde normal, expériences confirmant anatomiquement les effets cliniques de la radiothérapie.

Peu après, Aubertin et Beaujard décrivent les modifications immédiates du sang et de la leucocytose sanguine produites par l'irradiation des organes leucémiques.

Ces travaux prouvent, d'une façon incontestable, comme nous le verrons, l'action élective en quelque sorte immédiate des rayons X sur les tissus hématopoiétiques normaux et pathologiques. Ils expliquent les phénomènes que l'on observe en clinique.

TECHNIQUE

Avant d'étudier quels sont les effets des rayons X sur le sang et les organes hématopoiétiques, rendons-nous compte du mode opératoire, de la technique de la radiothérapie.

Pour l'étude de cette technique nous avons pris comme guide : les travaux et les conseils de M. le Dr Beclère, la thèse de Beaujard, le précis de radiothérapie du Dr Vaudet.

Le mode d'emploi des rayons X dans la leucémie myéloïde est dominé par la nécessité de faire absorber des quantités de rayons assez considérables et d'autre part, un traitement longtemps prolongé étant indispensable, de l'utilité de ménager la peau (Beaujard).

Voilà la règle indiquée par M. Beclère : Faire absorber à chaque séance la dose maxima, faire des séances aussi rapprochées que le comporte l'intégrité de la peau. L'étendue des régions sur lesquelles peut porter une irradiation efficace étant assez étendue, il faut tenir compte d'accidents d'intoxication possible, accidents paraissant dus à la destruction

trop rapide d'un grand nombre de globules blancs. Il faut également se méfier des suites malheureuses d'une hémolyse trop brusque que peuvent entraîner des doses trop considérables.

Pour nous rendre compte de ce qu'est la technique radiothérapique, nous nous reporterons à la thèse de Beaujard qui a fixé cette technique et constitue une étude complète à la fois clinique et pathologique de la question.

L'irradiation doit porter sur les points malades, c'est-à-dire sur tout l'appareil hématopoiétique. Il est rationnel de commencer le traitement par les organes tuméfiés, hypertrophiés : rate ou ganglions et d'insister tout spécialement sur ces organes qui, par leur volume même, sont une cause d'accidents et qui de plus nous offrent une grande quantité de tissus hématopoiétiques particulièrement accessibles aux radiations (Beaujard).

Dans la leucémie myéloïde, les ganglions n'étant que très peu atteints, l'application se portera avant tout et surtout sur la rate. L'irradiation pourra en outre se faire successivement sur toutes les régions où se trouve de la moelle osseuse (centre hématopoiétique important) et particulièrement sur les points où cette moelle est très active chez l'adulte : le sternum, les extrémités costales, les épiphyses des os longs tels que le fémur, l'humérus, au genou, au coude.

Les régions à atteindre étant profondes, il y a tout avantage à utiliser des rayons pénétrants ; en effet, les radiations peu pénétrantes sont arrêtées par les téguments et épuisent inutilement leur action sur la peau.

Il est nécessaire, indispensable que les ampoules employées en radiothérapie soient réglables, c'est-

à-dire que l'on puisse maintenir relativement constant le degré de vide qui existe à l'intérieur de l'ampoule.

De cette façon on pourra donner à peu près toujours la même quantité d'irradiations (en se basant sur la lecture du milliampère), en ayant soin, bien entendu, de rester dans les mêmes conditions de temps et de distance. Plus le vide s'accentue à l'intérieur d'une ampoule, plus la résistance au passage du courant augmente, plus les rayons ainsi émis deviennent pénétrants. Or, à mesure que l'ampoule fonctionne le degré de vide augmente, et il arrive un moment où la résistance s'oppose complètement au passage du courant, l'ampoule devient inutilisable. Lorsque le vide s'accentue on dit que l'ampoule durcit; au contraire lorsqu'il diminue l'ampoule mollit. On appelle ampoule molle celle qui fonctionne avec 3 à 6 centimètres d'étincelle ; on ne saurait l'employer en radiothérapie, car elle donnerait des rayons trop peu pénétrants. Une ampoule dure est celle dont le vide est relativement élevé. Si elle fonctionne avec une étincelle de 8 à 12 centimètres, elle permettra de faire toutes les applications radiothérapiques dans de bonnes conditions. Au-dessus de 12 centimètres le degré de vide devient exagéré, l'ampoule est très dure.

Le degré de pénétration des rayons étant un élément d'importance capitale au point de vue des résultats thérapeutiques, on a imaginé plusieurs dispositifs permettant de rétablir à volonté le vide désiré et de modifier de cette facon le pouvoir de pénétration des rayons X.

Ampoule de Chabaud-Villard

Une des meilleures ampoules réglables sinon la meilleure, est l'*ampoule à osmo-régulateur de* Chabaud-Villard. Elle présente le dispositif le plus

pratique. Elle permet avec une grande facilité de diminuer ou d'augmenter à son intérieur le degré de vide selon que l'on veut augmenter ou diminuer le pouvoir pénétrant ; le régulateur permet de ramollir ou durcir l'ampoule.

Cette petite opération s'exécute sans qu'on soit obligé d'arrêter le fonctionnement de l'appareil et cela pendant un temps infini puisque l'ampoule emprunte à l'air extérieur le gaz qu'elle fait rentrer.

Le dispositif de l'osmo-régulateur Villard consiste en un petit tube de platine. L'une de ses extrémités est fermée, l'autre s'ouvre librement dans la cavité de l'ampoule. Si l'on chauffe ce tube de platine au rouge vif, soit avec une lampe à alcool, soit, ce qui est préférable, avec un chalumeau à gaz, le platine devient perméable à l'hydrogène seul de l'air extérieur et la flamme qui en contient normalement en laisse pénétrer une certaine quantité dans l'ampoule. Dès que l'on cesse de chauffer, la perméabilité du tube disparaît, l'hydrogène emprisonné ne peut plus ressortir. On a ainsi amolli l'ampoule. Si, au contraire, on désire la durcir, c'est-à-dire augmenter le degré de vide, il faut avoir recours à l'artifice suivant. Le tube de platine est entouré d'un manchon également de platine que l'on chauffe directement. Le tube intérieur n'est plus ainsi en contact direct avec la flamme, il ne peut lui emprunter une nouvelle quantité de gaz hydrogène ; mais, comme il est devenu poreux, il va laisser échapper plus ou moins de l'hydrogène contenu dans l'ampoule et cette quantité sera réglable par la durée du temps de chauffe.

Cette *ampoule* Chabaud-Villard *à osmorégulateur* durcit assez vite, d'où la nécessité de la surveiller

fréquemment et de la mollir en chauffant au chalumeau l'osmorégulateur.

Ampoule Müller

L'*ampoule* Muller, d'origine allemande, est également réglable dans les deux sens. Elle communique avec un petit appareil accessoire, véritable ampoule possédant une anode (pôle positif) et une cathode (pôle négatif). Celle-ci, de composition tenue secrète, a la propriété de dégager des gaz lorsqu'elle est traversée par un courant électrique. Pour ramollir l'ampoule, on réunit le pôle négatif de la source à la cathode accessoire, il se produit un dégagement de gaz diminuant le degré de vide. Au contraire, si l'on veut la durcir, on fait communiquer le pôle positif avec l'anode accessoire, la spirale qui le représente est pulvérisée et la poussière métallique qui circule dans la petite ampoule absorbe les gaz qui y sont contenus. Cette ampoule est autoréglable. (Vaudet.)

De ces deux espèces d'ampoules, la première, l'ampoule Chabaud, est de beaucoup préférable, elle peut marcher indéfiniment au moyen d'une simple chauffe. Il n'en est plus de même pour l'ampoule Muller, la composition secrète destinée à dégager des gaz s'use à la longue, et, celle-ci une fois usée, l'ampoule devient inutilisable.

On peut poser en principe que toute ampoule neuve a tendance à mollir, il faut donc la durcir progressivement, et pour cela le meilleur procédé est de la faire fonctionner à faible régime. Une longue marche à très faible régime durcit l'ampoule (Bordier). Une ampoule molle fonctionnant à un régime élevé mollira davantage et presque instantanément.

Appareils de Dosage

La valeur thérapeutique des radiations dépend de leur qualité et de leur quantité. Ces deux éléments seuls ont une importance réelle au point de vue du traitement, et leur mesure est indispensable.

Nous exprimerons la qualité des Rayons en chiffres du *radiochromomètre de* Benoist et la quantité de Rayons en unités H en nous servant du *chromo-radiomètre de* Holzknecht et du *radiomètre de* Sabouraud-Noiré.

Radiochromomètre de Benoist

Le *Radiochromomètre de* Benoist est un appareil permettant de différencier plusieurs qualités de Rayons X selon leur aptitude à traverser certains corps (Vaudet). Il est basé sur ce principe que deux corps de poids atomique différent sont inégalement transparents aux Rayons X et que les variations de transparence qu'ils subissent pour des Rayons de pénétration différente sont d'autant plus accentuées que le poids atomique est moindre. Benoist a choisi comme corps de comparaison l'argent et l'aluminium, celui-ci présentant de très grandes variétés de transparence.

Le radiochromomètre se compose d'une couronne, d'un disque formé de douze secteurs d'aluminium. L'épaisseur de ces secteurs va progressivement croissant de 1 à 12 millimètres. Le plus mince se trouve à côté du plus épais, il est donc facile de les distinguer. Le milieu de la couronne est évidé et un disque d'argent de 0 $^{m}/^{m}$ 11 d'épaisseur y est enchâssé. Ce dernier disque représente par son épaisseur l'équivalence de l'argent vis-à-vis de

75 millimètres de parafine pour des Rayons X de pénétration moyenne. Le degré de pénétration des Rayons employés est désigné par le numéro du secteur d'aluminium dont la transparence, la teinte est égale à celle du disque d'argent. Ce qui correspond aux secteurs portant des chiffres inférieurs apparaît en plus foncé, tout ce qui est moins teinté représente les secteurs plus épais. Par conséquent, les Rayons sont d'autant plus pénétrants qu'ils correspondent à des secteurs de chiffre plus élevé.

Le degré radiochromométrique reste établi si le courant d'alimentation de l'ampoule et si la longueur d'étincelle équivalente restent stables également. L'expérience a montré que les rayons de pénétration moyenne produisent l'égalité de teinte entre le sixième secteur d'aluminium et le disque d'argent alors que les rayons dont le numéro dépasse 6 ou reste au-dessous sont respectivement très ou peu pénétrants.

Pour se servir de l'appareil, on dirige la lunette portant les deux disques d'aluminium et d'argent vers l'anticathode, en ayant soin d'établir l'obscurité dans la pièce. Après quelques instants d'adaptation, on voit quel est le secteur qui offre la même égalité de teinte que le disque central.

On détermine une fois pour toutes le degré de pénétration des rayons fournis par une ampoule dans certaines conditions de voltage, d'ampérage et de résistance. Le voltage et l'ampérage étant maintenus constants, il sera facile d'obtenir toujours des rayons de même qualité en agissant sur l'osmorégulateur.

M. Benoist a construit un appareil donnant des demi-degrés. Il y a alors vingt-quatre secteurs ne différant entre eux que par un demi-millimètre d'épaisseur.

Cet appareil est très utile pour les applications radiothérapiques. Son défaut est la difficulté de reconnaître quel est exactement le secteur d'aluminium dont l'ombre présente une égale intensité à celle de la lame d'argent. L'appareil manque de sensibilité et ne donne pas les mêmes résultats avec différents observateurs. (Vaudet et Bordier.)

Chromoradiomètre de Holzknecht

Le *Chromoradiomètre de* Holzknecht sert à déterminer la quantité de Rayons que l'on veut faire absorber. Il repose sur ce principe que les rayons cathodiques possèdent la propriété de colorer, de faire virer certains sels métalliques tels que le chlorure de sodium en jaune, le bromure de sodium en bleu, et que cette couleur jaune ou bleue ainsi obtenue tend à disparaître sous l'influence de la chaleur ou de la lumière. (Bordier.) Holzknecht démontre que la puissance des Rayons X est proportionnelle à la quantité d'irradiations absorbées. Il base son instrument sur cette propriété. Les sels colorables, les solutions salines constituant les réactifs sont incorporés dans une substance transparente et contenus dans un petit godet. Ce godet, placé sur la peau du malade au voisinage de la région à traiter, reçoit et absorbe la même quantité de Rayons que la peau. La substance, de composition inconnue, verdit sous l'influence des Rayons de Rœntgen proportionnellement à cette quantité reçue.

De temps en temps on peut comparer le godet à d'autres godets qui servent d'échelle de comparaison dont on veut atteindre la coloration, par suite, on détermine à peu près exactement la quantité de rayons absorbés.

Holzhnecht a construit une échelle comprenant douze godets dont les teintes, graduées du jaune verdâtre au vert foncé, servent de comparaison à la couleur prise par la pastille après un certain temps d'irradiation. En face de chaque godet se trouve un chiffre indiquant la quantité, la dose de radiations absorbées en unités H. Cette unité H a été choisie, établie empiriquement par l'auteur d'après la réaction habituelle des tissus. L'échelle est graduée de 3 H à 24 H.

Chaque godet doit recevoir la même quantité de Rayons X que la zone à traiter et ne servir que pour une mesure. On cherche à obtenir la coloration désirée en une ou plusieurs séances. Si l'on échelonne le traitement, si l'on doit tenter une séance nouvelle, il est de toute nécessité de conserver la pastille impressionnée dans l'obscurité, car la lumière fait assez rapidement dévier les teintes vertes obtenues. Cependant si l'intervalle entre deux séances consécutives doit être supérieur à cinq jours, il sera bon de dépasser un peu la teinte voulue, la peau ayant eu en partie le temps de se remettre des impressions subies.

Grâce à son radiochromomètre, Holzknecht a pu déterminer les quantités les plus favorables à faire absorber dans différentes affections.

Malheureusement plusieurs objections ont pu être élevées contre cet instrument. La teinte est plus difficile à saisir qu'il ne semble, les erreurs se produisent facilement avec un écart de 2 ou 3 H en plus ou en moins, ce qui constitue une erreur appréciable. De plus, l'emploi des rayons peu pénétrants oblige à de fréquentes lectures et occasionne par conséquent un grand nombre d'interruptions au cours des séances. D'autre part, il n'est pas prouvé

que la coloration de réaction de la pastille se produise instantanément et que la teinte ne continue pas à s'accentuer encore après l'exposition, ni que les godets soient tous rigoureusement identiques. La teinte du godet n'est pas la même que celle de l'échelle d'où nouvelle cause d'erreur. De plus la teinte de l'échelle s'altère malgré les précautions que l'on peut prendre en la maintenant à l'abri de la lumière (Bordier). Nogier ajoute les observations suivantes : La sensibilité de la substance pour une même quantité de rayons X reste-t-elle toujours la même ? Cette substance inconnue composant les pastilles se conserve-t-elle longtemps intacte ? La température n'a-t-elle aucune influence sur la réaction colorante utilisée ?

Il résulte donc de ce que nous venons de dire que si l'appareil de Holzknecht permet de faire de bonnes mesures il ne faut pas se borner aux indications qu'il fournit car on a pu déjà observer des radiodermites graves tout en se tenant dans les limites que fixait le changement de coloration des pastilles. De plus il faut éviter de faire resservir indéfiniment le même godet. Il est vrai qu'après le virage au vert, le mélange semble revenir à sa teinte primitive, mais en réalité ce dévirage reste toujours incomplet et la quantité de rayons nécessaires pour faire reprendre au godet usagé une teinte déterminée est plus faible que s'il s'agissait d'un godet neuf.

Radiomètre de Sabouraud-Noiré

Ce chromoradiomètre de Holzknecht est très délicat à manier, aussi Sabouraud et Noiré ont-ils été amenés à construire un radiomètre qui, s'il donne

des résultats moins précis, a l'avantage d'être moins délicat et peu coûteux. Ce *radiomètre* utilise la propriété qu'ont les rayons X d'agir sur le papier au platino cyanure de baryum. Celui-ci passe de sa teinte normale vert clair à la teinte marron en même temps que diminue le degré de fluorescence. Il vire d'autant plus qu'il reçoit plus de rayons X. Sabouraud et Noiré ont en conséquence imaginé de petits disques de papier recouverts de platino cyanure de baryum qui vire au brun, suivant la propriété énoncée ; ils reproduisent de plus une certaine teinte brune aquarellée, teinte qu'une dose donnée de rayons X fait prendre à une pastille de platino-cyanure.

L'échelle comprend deux teintes : 1° celle du papier normal ; 2° celle qui correspond à 5 H du chromoradiomètre.

Deux conditions sont obligatoires à remplir pour faire un dosage : 1° la pastille doit être placée à une distance fixe de 8 centimètres de l'anticathode ; 2° les tissus exposés doivent en être distants de 15 centimètres.

Le réactif de Sabouraud et Noiré perd sa teinte de virage dès qu'on l'expose à la lumière, aussi faut-il le comparer sans retard à l'échelle. De plus, il ne faut pas appliquer le petit disque contre la paroi même du tube, car l'expérience a montré que dans ces conditions, le virage de la pastille provient tout autant de l'action thermique de l'ampoule que des rayons de Rœntgen eux-mêmes.

Un point d'importance capitale dans la pratique de la radiothérapie est de faire absorber à l'organe profond traité la plus forte quantité de rayons possible sans léser les téguments.

D'assez bonne heure on a pensé à limiter la diffusion des rayons X en se servant de *localisateurs*, on y est parvenu en enfermant les ampoules dans des boites opaques présentant seulement l'ouverture nécessaire pour le passage des irradiations devant arriver sur la surface à traiter. Ces localisateurs sont de plusieurs types. Les meilleures conditions sont remplies par *l'appareil de Dean*, il est constitué par une demi-sphère de cristal présentant deux encoches pour recevoir l'ampoule ; au fond de cette calotte se trouve l'ouverture par où vont diffuser les rayons X. Le support de la cupule est construit de telle sorte que l'on peut donner à l'ampoule les positions les plus variées. De plus, l'armature métallique qu'elle possède permet d'adapter des tubes de cristal ou d'une autre matière, de diamètres différents, qui ont pour but de rendre la direction des rayons bien rectiligne, tout en les localisant étroitement.

Un autre appareil excellent est le localisateur de Drault. Il a l'avantage de permettre l'emploi de n'importe quelle ampoule.

C'est un cylindre métallique au centre duquel l'ampoule est supportée par un chariot spécial qui permet un centrage exact.

En face de l'anticathode se trouve un orifice de 10 centimètres de diamètre limité par un ruban qui lui est soudé par son bord externe, tandis que son bord interne présente des échancrures pour la fixation d'une couronne métallique. Sur cette couronne s'adaptant des disques également métalliques portant des tubes de diamètres variés à extrémité de verre.

Pour irradier une grande surface, on remplace la couronne par un diaphragme iris.

Le cylindre présente deux orifices : un pour la pastille de Holzknecht et un pour le radiochromo-

mètre de Benoist. Il est supporté par un étrier fixé à une tige transversale laquelle glisse sur le support vertical. Toutes ces pièces peuvent se mouvoir en tous sens, les unes par rapport aux autres.

La surface à traiter reçoit le plus possible de radiations et un éclairage uniforme, les dimensions des tubes étant déterminés d'après les lois qui régissent l'intensité des rayons X.

Cette protection des localisateurs déjà très efficace a été complétée au moyen de *lames de plomb* placées directement sur la partie malade. On peut employer des lames de plomb de 2/10 de millimètres d'épaisseur. Leur grand inconvénient est la production d'étincelles entre cette lame et la peau du malade déterminant un picotement très désagréable ou même pouvant causer une radiodermite.

On a essayé de remédier à cet inconvénient en interposant entre le plomb et les téguments soit du papier buvard, soit une compresse, soit en recouvrant la lame de caoutchouc.

On a encore eu l'idée pour éviter les radiodermites de filtrer les rayons émanant de l'ampoule. Ainsi Maggiano, de Gène, préconise l'emploi d'une feuille de diachylon collée sur la place que l'on veut préserver.

Malgré ces précautions on a pu encore constater des accidents cutanés, aussi a-t-on été amené à se servir d'un nouveau dispositif et l'on a employé des *filtres en aluminium* en forme de disques. Ceux-ci sont perméables aux rayons X mais seulement aux plus pénétrants. Ils arrêtent les autres. On utilise l'aluminium et non le plomb qui arrête tous les rayons. (Voir *Obs. 2*).

Pour bien faire, il faudrait posséder toute une série de ces filtres en aluminium d'épaisseur différente ;

en pratique on peut à la rigueur ne s'en servir que de deux ; l'un aura 1 millimètre d'épaisseur et l'autre 5 dixièmes de millimètres (5/10^{mm}). On fixera ces disques d'aluminium à l'ouverture même de la cupule renfermant l'ampoule.

Le filtre de 5/10 de millimètre sera employé dans le traitement d'organes superficiels ; le filtre de 1 millimètre pour les organes profonds. Cela se comprend, car plus on veut pénétrer profondément, plus il faut donner de courant, par conséquent plus les téguments seront lésés si on ne les protège pas. La peau sera d'autant mieux à l'abri que le filtre sera plus épais. Pour un traitement devant se faire superficiellement et sur une assez large surface le filtre devient inutile, car pour une séance de même durée on aura soin d'utiliser un courant de moindre intensité. Nous dirons donc d'après Bordier que : 1° l'usage des filtres d'aluminium s'impose chaque fois que les rayons X doivent agir profondément ; 2° que l'épaisseur du filtre doit être d'autant plus grande que les rayons doivent agir plus profondément ; 3° qu'il y a avantage à employer un faisceau à degré radiochromométrique d'autant plus élevé que l'épaisseur du filtre est plus grande ; 4° que à dose égale, un faisceau filtré provoque une réaction cutanée beaucoup moins marquée que le même faisceau non filtré, par suite de l'absence dans ce faisceau filtré des rayons X à faible degré radiochromométrique.

L'expérience a montré que ces filtres d'aluminium permettent une irradiation profonde très efficace (l'épaisseur du disque varie naturellement avec la profondeur de l'organe irradié) et que la peau n'est nullement attaquée.

Connaissant la quantité et la qualité de Rayons Rœntgen que l'on veut faire absorber, on doit encore

considérer la profondeur de la lésion à atteindre pour déterminer aussi exactement que possible quelle est la distance qui doit séparer l'ampoule de la peau.

La quantité de rayons reçus sur une surface est en raison inverse du carré de la distance qui sépare cette surface de l'anthicathode de l'ampoule.

Par exemple l'anticathode est à une distance de la peau d'environ 15 centimètres, la peau reçoit 1 unité H (de Holzknecht) un point de la rate hypertrophiée située à 5 centimètres de profondeur soit à 20 centimètres du focus de l'ampoule ne recevra du fait de la distance que : $\frac{15_2}{20_2} = 0$ H 56.

Si au contraire l'ampoule se trouve à 40 centimètres de la peau ce même point de la rate toujours situé à 5 centimètres de profondeur recevra $\frac{40_2}{45_2} = 0$ H 79.

Donc la partie des rayons utilisée en profondeur sera d'autant plus grande, par rapport à la partie nuisible absorbée par la peau, que la distance séparant l'anticathode de l'organe sera elle-même plus grande.

Le grand inconvénient est la durée de l'exposition aux rayons X qui, à doses égales, varie en raison même du carré des distances. Il faut donc à doses égales pour obtenir le même résultat 7 fois plus de temps avec une distance de 40 centimètres qu'avec une distance de 15 centimètres. Dans la pratique, il faut arriver à concilier ces deux désiderata opposés. On employera les grandes distances pour les grandes surfaces à irradier et les petites distances pour les petites surfaces.

Dans le cas de splénomégalie qui est, ainsi que nous l'avons vu, la caractéristique de la leucémie myéloïde, il sera préférable d'agir sur de petites surfaces mais avec des rayons pénétrants. On divisera

donc l'organe hypertrophié en trois ou quatre secteurs (ou plus selon les cas) par des lames de plomb très minces par exemple 2 dixièmes de millimètre. (Voir *Obs. 2*). Dans ce cas il sera également indispensable d'employer les disques d'aluminium qui, comme il a été dit plus haut, permettent d'assurer l'intégrité de la peau.

Distance de l'ampoule. — La distance moyenne de l'ampoule au tégument doit être *d'environ 20 centimètres,* il paraît peu sûr de descendre au-dessous de 15 centimètres. Quant à la dose des rayons à absorber, elle sera de *3 à 5 unités* H environ au radiochromomètre de Holzknecht. On ne descendra pas au-dessous des Rayons n° 6 du radiochromomètre de Benoist. Par contre on pourra employer des rayons beaucoup plus pénétrants, ce qui aura son utilité surtout dans le traitement des extrémités osseuses ou des rates volumineuses.

Lorsqu'on appliquera l'irradiation sur la rate, il sera bon d'interposer entre la feuille de plomb et la peau du malade soit du papier buvard soit une compresse ; on évitera ainsi le picotement très désagréable provenant des étincelles se dégageant entre la lame et les téguments. On peut encore employer des lames de plomb recouvertes de caoutchouc, ce qui assure un parfait isolement. Chacun des secteurs ainsi délimités sera traité successivement. L'avantage de cette méthode est que dans la profondeur les zones soumises aux radiations se superposent dans les régions limitées et que par suite les mêmes points reçoivent de deux à quatre fois la même dose sans que les téguments soient plus exposés à être lésés.

Les rayons forment, en effet, un cône divergent à partir de cette sorte de diaphragme que forme le secteur exposé, et les diaphragmes étant juxtaposés, les cônes d'irradiation pour deux positions voisines de l'ampoule se superposent en profondeur par leur périphérie (Beaujard). Les secteurs ainsi délimités sont donc très facilement accessibles aux rayons. Si l'on utilise exclusivement un localisateur fixé à l'ampoule, la projection de celui-ci formant un cercle, on ne traitera que des surfaces arrondies de la rate, et par suite les petits triangles compris entre deux circonférences tangentes ne recevront aucune irradiation. La distance moyenne de l'ampoule sera de vingt centimètres.

Fréquence et durée des séances. — La *fréquence et la durée des séances* sont très variables selon les auteurs. Les uns prescrivent des *séances hebdomadaires de dix à vingt minutes en employant des quantités de ½* H, les autres conseillent de répéter le traitement tous les jours ou tous les deux jours avec interruption plus ou moins régulière des séances. Si l'on se contente de séances hebdomadaires au début, on a l'avantage de surveiller la réaction cutanée avant d'appliquer une nouvelle dose. On peut même au cours du traitement éloigner les séances de quinze jours, ce qui donne encore plus de sécurité. Evidemment, au point de vue de l'amélioration sanguine, les résultats seront moins rapides, mais on aura plus de sécurité, d'autant que d'assez faibles doses paraissent amener une amélioration sensible de l'état général. L'idéal serait de pouvoir soumettre tous les jours ou tous les deux jours à la radiothérapie une région différente.

Accidents. — Le malade devra être l'objet d'une étroite surveillance. En effet, dans quelques cas on a constaté des *complications* et même de *véritables accidents* inhérents au mode de traitement : diarrhées profuses, amaigrissement très rapide avec perte de poids considérable allant jusqu'à cinq kilogrammes en moins de dix jours, douleurs parfois très vives dans la région splénique que l'on peut probablement attribuer à la diminution rapide de la rate avec rupture d'adhérences anciennes.

Pour éviter ces accidents, il est bon de ne pas dépasser en une séance la dose de 3 à 4 unités H. Avec des précautions, on doit éviter toute radiodermite.

L'hémolyse ne paraît pas devoir être souvent mise en cause avec les doses habituellement employées. Cependant, lorsque les globules blancs diminuent de nombre ainsi que les globules rouges avec augmentation de poïkilocytose et de polychromatophilie, il sera prudent de diminuer ou d'espacer les séances.

Durée du traitement. — Combien de temps doit durer un traitement radiothérapique ? A quel moment peut-on l'interrompre ? Peut-être doit-on le continuer indéfiniment. Il semble que l'on peut maintenir l'amélioration très longtemps en n'employant que des doses faibles et très espacées. On a la possibilité ainsi de laisser au malade une très grande liberté dans son traitement. (Voir *Obs. 1 et 2*).

Dans ces conditions il serait peut-être prudent de ne suspendre les séances qu'après la disparition totale des myélocytes de la circulation sanguine.

La méthode est encore trop neuve pour pouvoir se prononcer.

En résumé, lorsque l'on emploie les rayons X dans le traitement de la leucémie myéloïde, l'état du sang contrôlé par des examens souvent répétés, l'état d'intégrité de la peau seront autant d'indications nécessaires pour régler la dose des rayons à absorber et pour fixer la durée du traitement. Mais avant tout il ne faut pas oublier que c'est une méthode qui ne donne de résultat appréciable et durable qu'après de nombreuses séances (30 à 60 en moyenne) et que une quasi-guérison, sinon une guérison complète, exige plusieurs *mois*, *peut-être plusieurs années*.

ACTION DE LA RADIOTHÉRAPIE

Les rayons X agissent plus ou moins sur tous les tissus de l'économie, mais leur action sur les organes hématopoiétiques est en quelque sorte élective. On peut suivre facilement toutes les étapes de cette action par l'examen du sang, examen qu'il faut répéter fréquemment, que l'on doit même faire au début de chaque séance.

1) *Augmentation brusque et rapide de la leucocytose.* — Le premier effet du traitement radiothérapique sur la leucémie myéloïde est une *augmentation brusque et rapide de la leucocytose* qui commence une ou deux heures après la fin de la séance, atteint son maximum après trois à cinq heures et dure douze heures au plus. Elle est suivie d'ordinaire de poussées analogues dans les jours suivants, même en dehors de toute nouvelle irradiation. Cette augmentation leucocytaire est non une myélocytose mais une polynucléose survenant presqu'immédiatement après la séance. A la longue les poussées deviennent irrégulières, plus faibles.

2) *Diminution définitive des leucocytes.* — Puis, après un nombre variable de séances, survient une seconde phase, celle de *diminution définitive des*

leucocytes et cette diminution correspond à la leucopénie terminale.

3) *Disparition des globules nucléés.* — Parallèlement il faut noter l'*accroissement de nombre des globules rouges et la disparition des globules nucléés.* C'est ce que montrent bien les graphiques, se rapportant aux malades de M. Launois (graph. A) et de M. Beclère (graph. B). Tel est en gros l'action des rayons X sur le sang, examinons maintenant ces transformations en détail.

A. **Expérimentation chez les Animaux.**

L'irradiation totale, expérimentée chez des animaux, produit une leucocytose immédiate. On a pu constater chez des souris, dix minutes après la fin d'une séance de six unités H, pendant une durée d'un quart d'heure, que le chiffre des globules blancs montait à 19.200 (au lieu de 7.200 nombre normal), on a donc une augmentation considérable de 12.000 globules blancs. Chez le cobaye, une séance de dix minutes provoque également une leucocytose, laquelle débute pendant la séance même, atteint son acmé (correspondant à 21.000 globules blancs) trois heures après cette séance, puis diminue rapidement et revient à son chiffre normal huit heures après. Cette leucocytose porte presqu'exclusivement sur les polynucléaires.

Chez ce cobaye ainsi traité le nombre absolu des mononucléaires ne monte que de 4.700 à 5.200 ; au contraire, celui des polynucléaires croît de 3.700 à 12.700. Il faut en outre constater qu'après une seule séance un certain nombre de leucocytes sont en voie

d'histolyse et les lésions portent à la fois sur le corps protoplasmique, sur les granulations et sur le noyau de la cellule.

Irradiation partielle. — L'irradiation partielle d'une portion très limitée de tissu myéloïde, par exemple l'irradiation d'un os long tel que le fémur ou l'humérus, provoque chez le lapin une leucocytose toujours immédiate, très appréciable, quoique moins intense que dans le cas d'irradiation totale, d'ailleurs passagère et suivie à bref délai de leucopénie. On a pu constater, par des examens du sang de ce lapin, que le nombre des globules blancs, est de 7.200 avant la séance, monte une heure après à 14.400, redescend au bout de six heures à 7.200 et enfin à 4.400 le lendemain de la séance. Ici encore cette leucocytose est surtout une polynucléose.

Heïneke a vu, chez un lapin irradié trois jours de suite : soit en tout vingt-cinq heures, le chiffre des hématies passer en quinze jours de 4.104.000 à 6.900.000 et celui des leucocytes tomber de 10.300 à 1.600 puis remonter 7 jours après à 3.100. Lui aussi note également dans le pourcentage une augmentation du chiffre des polynucléaires, tandis que les taux des mononucléaires diminuait. Ce fait est bien en rapport avec l'action plus rapide et plus profonde des rayons sur le système lymphoïde.

Si l'on répète à intervalles réguliers les séances d'irradiation, en ayant soin de toujours localiser l'application des Rayons à un segment de membre, on constate après chaque séance une nouvelle poussée leucocytaire de plus en plus accentuée. Ainsi que nous l'avons déjà vu, cette poussée est d'abord purement une polynucléose, mais on peut constater que bientôt il s'y joint une myélocytose.

Quant aux phénomènes d'histolyse, ils sont plus intenses surtout en ce qui concerne les mononucléaires. Les hématies diminuent légèrement de nombre et présentent une légère poïkilocytose.

Si on vient à sacrifier l'animal pendant que la myélénie est intense, on observe : 1° comme effet local, la dégénérescence graisseuse de la moelle irradiée ; 2° comme effet général dû à l'action des Rayons X, la disparition du tissu lymphoïde et la transformation graisseuse plus ou moins nette de la moelle des os. (Beaujard.)

Tels sont les résultats que l'on peut obtenir chez des animaux d'expérience ayant subi cinq séances quotidiennes de 6 unités H chacune. Si maintenant on fait une irradiation plus intense et également plus prolongée, soit par exemple dix séances quotidiennes de 10 unités H chacune, mais cette application étant toujours localisée à une faible quantité de tissu myéloïde tel qu'un seul fémur, on observe des poussées myéléniques encore plus fortes et toujours assez irrégulières. Ces poussées sont tout d'abord purement leucocytaires, mais bientôt la leucocytose s'accompagne d'une poussée considérable des globules rouges nucléés, en même temps le chiffre des hématies normales présente une baisse très notable, et ces hématies accusent une poïkylocytose et une polychromatophilie très marquée. De plus apparaissent à la fois des globules nains et des globules géants.

A ce moment le chiffre total des leucocytes est moins élevé ; la proportion des globules blancs en histolyse, proportion qui s'élève pendant la première période, peut diminuer considérablement. Ce fait est dû probablement à ce que certaines formes de leucocytes ont été en partie détruites. Enfin le

nombre de ces cellules baisse petit à petit et on peut même arriver à constater une véritable leucopénie (3.800 globules blancs au lieu d'une moyenne de 8.000).

Si on tue l'animal à cette période de leucopénie, la moelle qui a été irradiée est jaunâtre, graisseuse, dégénérée, la région correspondante de côté opposé est au contraire rouge et en pleine activité. Cependant on peut parfois constater une exagération de la graisse et la présence, en dehors de cette graisse, de certaines cellules situées en plein réseau infiltrées de granulations qui noircissent par l'acide osmique. Du côté de la moelle irradiée, on ne trouve plus que des débris de globules rouges à peine reconnaissables, des globules rouges *nucléés* en assez grand nombre, quelques mononucléaires non granuleux, mais on ne constate plus de myélocytes. Le reste de l'appareil myéloïde est en suractivité, qui est surtout marquée pour la série rouge ; *la rate,* augmentée de volume, est en transformation myéloïde totale et complète. La pulpe est extrêmement congestionnée, riche en cellules, il existe un grand nombre de globules rouges nucléés et quelques myélocytes. *Le Foie* semble ne présenter aucune altération cellulaire. *Le Rein* est congestionné notamment au niveau des glomérules ; dans quelques tubes contournés, l'épithélium est complètement abrasé et réduit à des cellules aplaties n'ayant guère que l'épaisseur du noyau ; en d'autres points le protoplasma des cellules est tuméfié, granuleux et les noyaux se colorent mal. Telles sont des altérations que Beaujard a pu observer.

Helber et Linser ont étudié quel était l'effet d'une irradiation prolongée sur les globules sanguins : ils ont obtenu la leucopénie et de plus la disparition

du sang des leucocytes, l'état général de l'animal restant excellent. Ils ont noté la prédominance de l'action destructive sur les mononucléaires et en particulier sur les petits lymphocytes. Ils ont remarqué la diminution plus lente des globules rouges, l'existence concomitante d'hématies irrégulières, de globules polychromatophiles, d'hématies nucléées, de poussées hématoblastiques. Les organes hématopoïétiques devenaient très pauvres en cellules rouges, d'où la production d'une véritable anémie.

Ils ont de plus observé, dans le plus grand nombre des cas, l'existence d'une néphrite avec albuminerie, néphrite vérifiée à l'autopsie.

Si la réaction immédiate à une *irradiation totale et courte* est une leucocytose rapide avec phénomène de réaction des organes hématopoïétiques et une leucopénie passagère, l'irradiation *localisée et prolongée* donne des poussées leucocytaires irrégulières, une véritable *myélocytose*, avec exode des myélocytes, de globules rouges nucléés et enfin provoque une leucopénie terminale.

En ce qui concerne les hématies, on note une diminution de leur nombre avec polychromatophilie poïkilocytose, plus tard des poussées de globules rouges nucléés et d'hématoblastes. Puis, *le nombre d'hématies normales se relève*, à la condition toutefois que l'irradiation ne soit pas trop prolongée (Aubertin et Beaujard).

Beaujard explique ainsi cette irrégularité dans les phénomènes sanguins répondant aux excitations que subit la moelle osseuse. « La partie irradiée réagit tout d'abord, pour arriver assez rapidement à une destruction fonctionnelle ; mais en même temps le reste de l'appareil réagit à son tour, vraisemblablement sous l'influence de leucotoxines dues à la

grande destruction de cellules blanches et l'on assiste à des poussées irrégulières jusqu'à ce qu'il commence à s'épuiser à son tour et que s'installe la leucopénie. »

B. **Résultats chez l'Homme**

Nous venons de voir les résultats expérimentaux. Voyons maintenant quelle est l'action de la radiothérapie chez un leucémique. Nous envisagerons cette action : 1° sur le sang ; 2° sur les organes hématopoïétiques ; 3° sur l'état général.

1° Action sur le Sang

Les réactions du sang leucémique présentent les plus grandes analogies avec les phénomènes que nous avons constatés chez les animaux. Les caractéristiques sont :

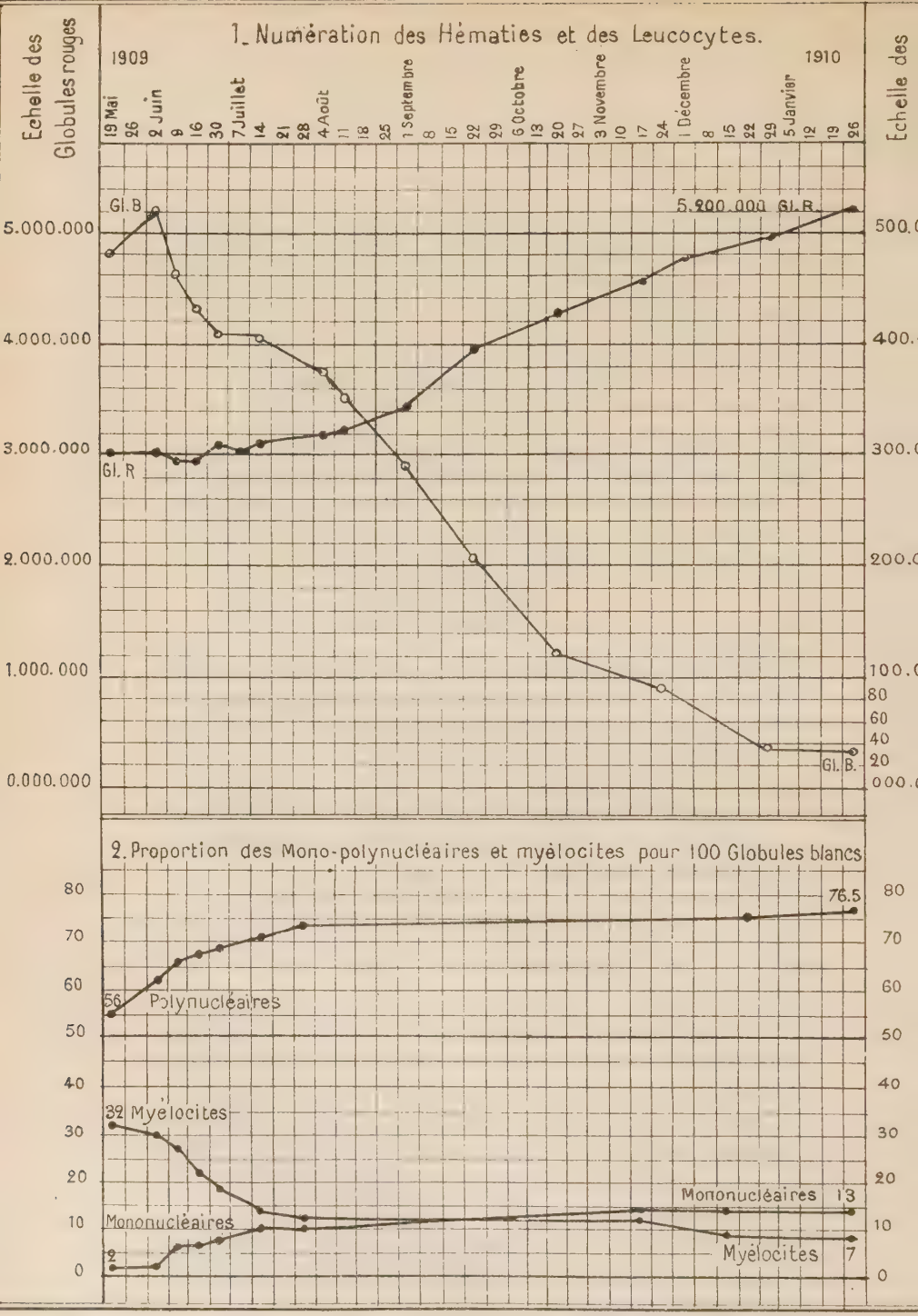
1° Une leucocytose immédiate avec polynucléose abondante et légère mononucléose. Augmentation légère des hématies.

2° Diminution des globules blancs avec conservation au taux des poly et mononucléaires. Diminution des myélocytes.

3° Augmentation abondante et continue des hématies. Diminution puis disparition des globules rouges nucléés.

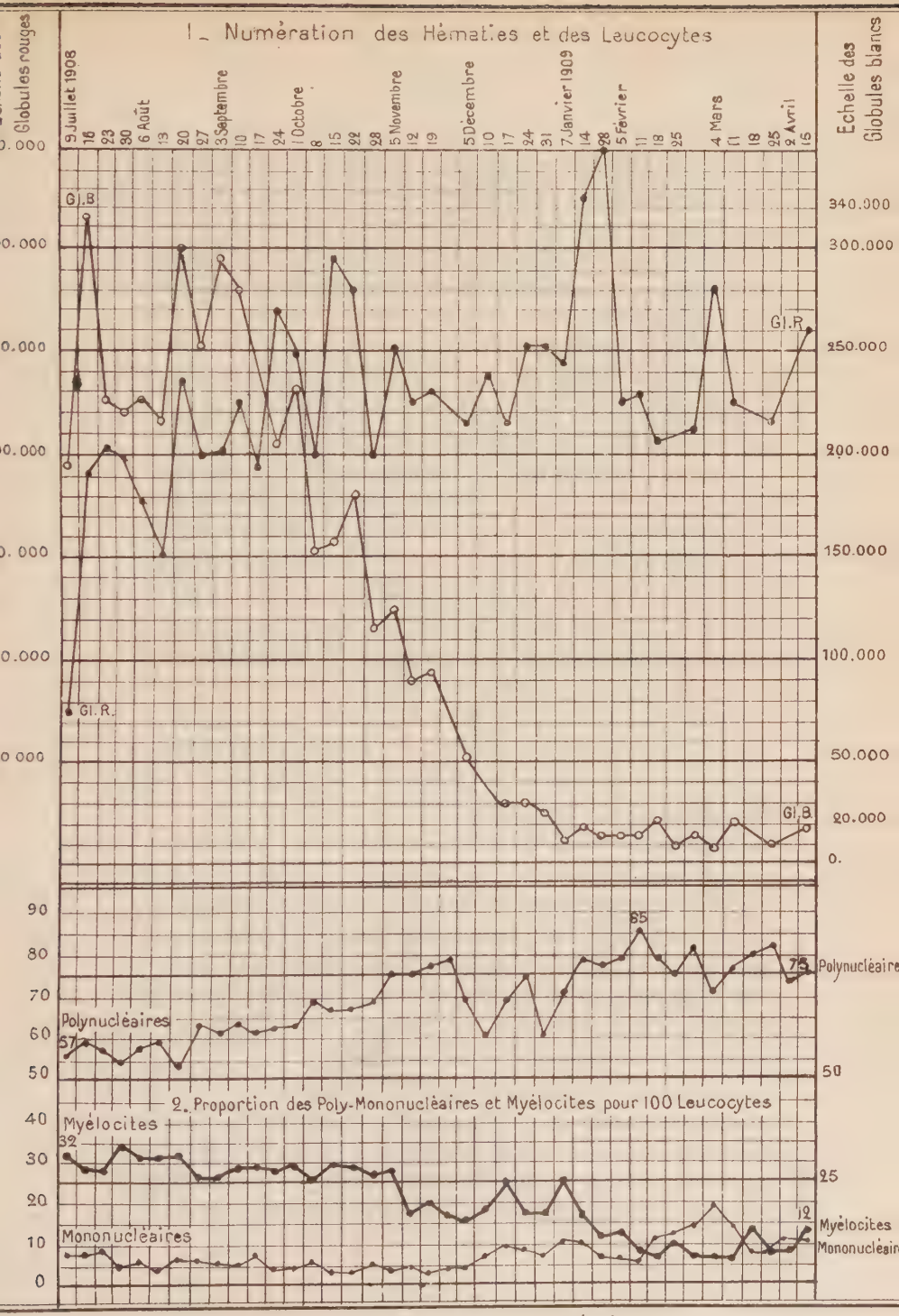
L'examen du sang indique donc une amélioration portant à la fois sur les globules blancs et sur les globules rouges. (Voir fig. 1 et 2 p. 69, et graphiques A et B. p. 60 et 61).

La diminution de la leucocytose est en même temps le témoin et peut-être un facteur important de l'amélioration (Beaujard).



Observation A. Service du Dr LAUNOIS.

Leucémie myéloïde — Effets sur le sang de la radiothérapie.



Observation B._ Service du Dr BÉCLÈRE.

Leucémie myéloïde Effets sur le sang de la radiothérapie.

Une observation minutieuse permet de vérifier une polynucléose immédiate comme chez l'animal, puis des poussées irrégulières, analogues à celles des lapins ayant subi une irradiation locale pendant plusieurs jours, et enfin la diminution définitive des leucocytes.

Il est remarquable de constater combien sont rapides les variations de l'état du sang sous l'influence de la radiothérapie. Comme exemple nous prendrons le cas d'un malade de Beaujard :

Trois heures après la première séance, le nombre des leucocytes monte de 304.000 à 462.600 ; *cinq heures après* il descend à 424.000 ; *neuf heures après* à 308.600 et *douze heures après* à 316.000. Le lendemain matin ce nombre remonte un peu, atteint 316.800. Cependant le chiffre des globules rouges n'a pas varié et le rapport $\frac{\text{Globules rouges}}{\text{Globules blancs}}$ a continuellement oscillé de 7.5, 4.5, 5.5, 7.2, 6.7.

Après la séance, il y a donc eu une augmentation brusque de leucocytes, or, cette augmentation s'est faite presque uniquement aux *dépens des polynucléaires* dont le pourcentage passe de 50 à 56.5, 60, 58, 56,4 et dont les chiffres absolus ont monté de 155.04 à 261.370, 258.640, 178.988, 178.675. Les variations des *mononucléaires qui sont presque tous des myélocytes* ont été beaucoup plus faibles ; en nombre absolu ils ont passé de 132.544 à 181.800, 129.920, 117.268, 119.116. Le pourcentage des éosinophiles n'a guère varié, leur maximum est atteint vers la cinquième heure. Beaujard a donc ainsi constaté, de trois à cinq heures après l'irradiation une élévation considérable du nombre des leucocytes circulants, élévation due en grande majorité aux polynucléaires. A la neuvième heure après le début du traitement, le taux primitif était rétabli, mais le pourcen-

tage était modifié : 58 0/0 de polynucléaires au lieu de 51 0/0, 38 0/0 de mononucléaires au lieu de 43 0/0. De plus, il existait alors dans le sang une *forte proportion de leucocytes en histolyse*, 1 0/0 de polynucléaires, 6 0/0 de mononucléaires.

Dans les deux jours suivants, on constate des poussées analogues dans la soirée atteignant 393.000 à 401.200 globules blancs, et toujours il y a prédominance de l'augmentation du taux des polynucléaires. Le quatrième et le cinquième jour d'irradiation, Beaujard trouve 341.000 et 384.000 leucocytes, le septième jour 438.000.

Dans les semaines qui ont suivi, il note après les séances des ascensions plus ou moins régulières du nombre des leucocytes et toujours avec augmentation du pourcentage des polynucléaires.

D'une manière générale le nombre des leucocytes est resté pendant les trois premières semaines au-dessus du chiffre primitif et ce n'est que quelques jours après la quatrième séance qu'il tombe d'une manière constante au-dessous du taux qu'il accusait au moment où a commencé la baisse.

En outre, le pourcentage est très sensiblement amélioré.

Les modifications des éosinophiles et des mastzellen semblent analogues à celles des neutrophiles, puisque l'on trouve encore chez eux une augmentation relative des polynucléaires. Les normoblastes restent au même chiffre (Beaujard).

Guerra, de Turin, vérifie les faits. Dans un cas de leucémie myéloïde, il trouve avant la séance 28.000 globules blancs, immédiatement après 58.000, 6 heures après, le taux revient à 28.000. Dans un autre cas : globules blancs 36.800 où les polynucléaires sont dans la proportion de 70 0/0 ; immédiatement

après l'irradiation il trouve 56.800 leucocytes dont 74 0/0 de polynucléaires, puis le taux redescend à 40.000 globules blancs.

Acuna, de Buenos-Ayres, observe les mêmes phénomènes chez un leucémique myéloïde avec 850.000 globules blancs dont 48 0/0 de myélocytes.

« A chaque application correspond une augmentation dans le nombre des globules blancs (de 50.000 à 75.000), puis la leucocytose descend après un temps variant de vingt-quatre à trente-six heures jusqu'à arriver en deux ou trois jours à être inférieur au chiffre initial. A une nouvelle application correspond une nouvelle leucocytose suivie d'une diminution qui arrive en dessous du chiffre primitif. On observe aussi qu'après chaque application se produit une polynucléose qui dure quatorze à vingt-quatre heures et une hypomyélocytose ; entre les deux existe une espèce d'équilibre qui fait que quand la première augmente, la seconde diminue et réciproquement. »

Cette réaction sanguine est due à l'immigration dans la circulation des polynucléaires adultes tenus en réserve dans le tissu myéloïde : elle ne peut donc se renouveler indéfiniment.

C'est pourquoi cette réaction s'observe facilement à la suite de la première irradiation mais devient ensuite d'autant moins nette que les séances sont plus rapprochées. Ce que l'on constate alors, c'est, comme chez l'animal, une série de poussées plus ou moins régulières avec augmentation des polynucléaires.

C'est ainsi qu'après dix séances d'irradiation, Schleip et Hildebrandt n'ont pas rencontré une polynucléose immédiate, mais ont vu des poussées leucocytaires irrégulières de 127.000 à 206.000 dans les

vingt-quatre heures, avec variation dans les polynucléaires allant de 63.000 à 117.700.

Il ne faut pas oublier qu'il existe assez souvent chez les leucémiques des oscillations dans le taux leucocytaire. Les Rayons X ne font qu'exagérer cette irrégularité habituelle par les poussées de polynucléose qu'ils y ajoutent.

Les variations rapides du chiffre des leucocytes se retrouvent pendant presque toute la durée du traitement. Elles produisent pendant les premiers temps un relèvement de la courbe des globules blancs qui a persisté chez des malades de Beaujard plus de trois semaines chez l'un et cinq semaines chez l'autre et où le chiffre des leucocytes parti de 235.000 atteint plusieurs fois le taux de 300.000 et ne descend à 200.000 qu'après le quarantième jour du traitement.

La polynucléose immédiate ne semble apparaître exclusivement que lorsque l'on irradie du tissu myéloïde tels que : moëlle osseuse ou rate.

On ne la rencontrerait pas en irradiant des ganglions.

Enfin arrive la période de la diminution définitive des globules blancs. Celle-ci peut atteindre des chiffres considérables : les globules blancs tombent en un mois de 800.000 à 8.000 par millimètre cube de sang (cas de Brown), de 1.250.000 à 8.000 en quatre semaines et demie avec vingt-trois séances (Grawitz), de 693.000 à 6.300 en trois mois (observation de Joachim et Kurpjuweit). Dans deux cas de leucémie myéloïde traités par Beaujard, les variations furent moins rapides et aussi moins considérables. Dans ces deux cas, le taux de 300.000 et de 235.000 globules blancs n'est tombé à un chiffre inférieur à 10.000 qu'après sept mois de traitement environ.

C'est un résultat analogue que nous trouvons dans les observations que nous donnons tout au long. Dans la première, le nombre des globules blancs tombe de 300.000 à 30.000 en dix mois seulement avec trente-six séances. Dans la seconde, ce chiffre tombe de 200.000 à 10.000 en neuf mois avec quarante séances.

La période initiale, caractérisée par des poussées irrégulières où le taux leucocytaire dépasse le taux physiologique, dure assez longtemps, et si, par exemple, on prend un malade traité par des séances hebdomadaires spléno-médullaires de huit à dix unités H elle peut durer trois semaines. (Menetrier et Aubertin.) Chez deux malades de Beaujard ce ne fut qu'après quarante jours que s'établit la descente ; l'ascension leucocytaire avait dépassé 100.000 chez l'un et atteignit 70.000 chez l'autre.

Il semble d'ailleurs que la durée de cette période d'ascension leucocytaire soit liée à une question de doses. Il semble que, en employant des doses supérieures à ce qu'elles doivent être normalement, la diminution des globules blancs est plus rapide et l'augmentation des globules rouges plus faible, pouvant même être nulle. (Aubertin.) Certains auteurs Américains et Allemands ont souvent employé de fortes doses et des séances quotidiennes ou presque quotidiennes. Ils auraient de cette façon obtenu des descentes très rapides de 800.000 à 8.000 en un mois (Brown), de 1.250.000 à 8.000 en cinq semaines (Grawitz), mais par contre un grand nombre d'autres expérimentateurs ont constaté qu'en employant cette méthode forte l'on pouvait avoir des accidents ou observer des récidives rapides. Beaujard pense que des séances moins nombreuses avec des doses de rayons moindres donnent de bien meilleurs résultats.

Il préfère, par exemple, des séances hebdomadaires de 6 à 8 unités H chacune ; nécessairement, il a ainsi obtenu des baisses moins massives et moins rapides et c'est seulement au bout de plusieurs mois que le sang de ses malades a montré un taux leucocytaire revenu à la normale, mais il a eu peu d'accidents et l'amélioration ainsi obtenue a été plus stable. M. Beclère se sert encore, comme nous l'avons déjà dit, de doses plus faibles : 3 à 4 unités H, en plaçant l'ampoule à 20 centimètres de la région splénique ; par cette méthode il a obtenu sur un grand nombre de malades d'excellents résultats sans aucun accident. D'ailleurs, à quantité égale de radiations, les malades ne réagissent pas de même : les uns s'améliorent rapidement, d'autres lentement, d'autres enfin, après une période de baisse leucocytaire, restent stationnaires pendant une très longue période. Finalement, au bout de trois, six, huit mois parfois, on arrive à des chiffres voisins de la normale ou même inférieurs à celle-ci (4.000, 3.000 leucocytes au lieu de 7.000).

La baisse, une fois établie, se continue assez régulièrement et plus ou moins rapidement et cela, ainsi que nous l'avons vu, en rapport avec la quantité de rayons absorbés. Si le traitement est suivi régulièrement, elle se prolonge dans l'intervalle de deux séances hebdomadaires, ce qui semble indiquer la présence dans le serum sanguin de substances leucotoxiques. Si les séances sont plus espacées, le chiffre des leucocytes varie et le plus souvent remonte à un taux supérieur. (Beaujard.) Cependant, après un mois d'interruption de traitement, Lommel a constaté que ce chiffre ne s'était pas modifié.

Dès le début du traitement, la formule leucocytaire est changée. L'augmentation habituelle et par-

fois énorme du taux des globules blancs est due non pas aux myélocytes, mais aux *polynucléaires adultes*. C'est une augmentation réelle au début (période des oscillations initiales), apparente plus tard (période de baisse leucocytaire). (Aubertin.) Le taux des polynucléaires monte régulièrement et au moment où le chiffre total est voisin de la normale, il atteint fréquemment 80, 85 0/0, même si le taux initial était primitivement très abaissé. Parallèlement, les myélocytes ont diminué et à la période de leucopénie terminale, on peut n'en plus rencontrer dans le sang même après une recherche attentive, mais c'est un fait rare ; il est plus fréquent de les voir persister, mais en très petit nombre (0,2 — 0,5 — 1,2 0/0) comme dans nos observations. Chez un malade de Beaujard, le sang, qui, avant tout traitement radiothérapique, comptait sur 112.000 leucocytes : 34 0/0 de polynucléaires, 65 0/0 de myélocytes (parmi lesquels sont comprises les cellules de Turck) et 0,6 0/0 de lymphocytes et mononucléaires dits lymphogènes, présentait, le lendemain de la troisième séance où le chiffre total atteignait 192.000 globules blancs, une formule très différente ; on avait cette proportion de : 52 0/0 de polynucléaires, 47 0/0 de myélocytes et 0,3 0/0 de lymphocytes. Ainsi donc, tandis que toutes les espèces leucocytaires accusaient un chiffre moins élevé, seuls les polynucléaires avaient considérablement augmenté de nombre.

Les globules éosinophiles et les mastzellen restent pendant une période plus ou moins longue au même taux, mais on peut observer un remplacement progressif des formes mononucléées par des formes polynucléées. Lorsque le sang se rapproche qualitativement de la normale, le pourcentage général des globules blancs baisse considérablement lui aussi.

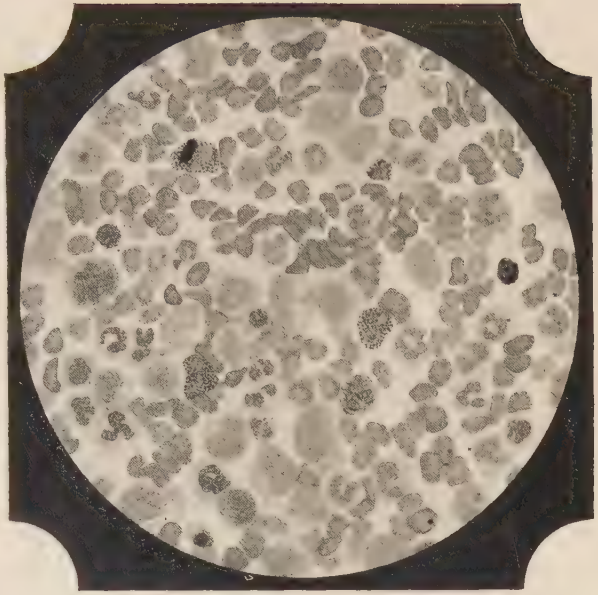


FIG. 1. — **Sang leucémique myéloïde au début du traitement.** — Les globules rouges sont diminués de nombre et sont déformés. On observe des cellules à contour flou ; ce sont des mononucléaires et de grands myélocytes, à côté les globules plus nets parsemés de granulations, sont des polynucléaires.

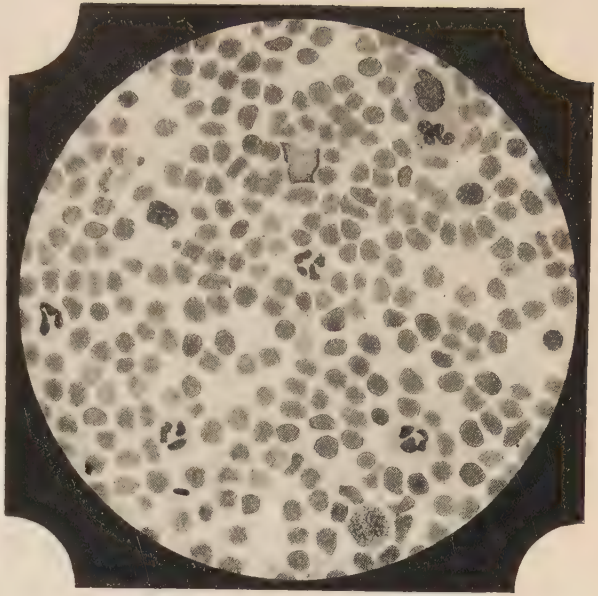


FIG. 2. — **Sang leucémique myéloïde en cours de traitement.** — Les globules rouges sont très nombreux et ont repris leur forme normale. Les myélocytes ont disparu ; on n'observe plus que des polynucléaires et quelques mononucléaires.

Les globules rouges nucléés diminuent régulièrement de nombre.

Finalement, on arrive habituellement à un chiffre leucocytaire qui varie de 4.000 à 10.000 avec 80 à 90 0/0 de polynucléaires, 0,5 à 1 0/0 d'éosinophiles, encore moins de mastzellen, et 0,05 à 1 et 2 0/0 de myélocytes neutrophiles. Le reste est constitué par des mononucléaires non granuleux. Il n'est donc par rigoureusement exact de dire que la formule leucocytaire est redevenue normale. (Aubertin.) Dans nos deux premières observations le chiffre des myélocytes, après trente et quarante séances, n'est pas abaissé au-dessous de 7.

Parallèlement à la diminution des leucocytes, on observe l'*augmentation du nombre des hématies.*

Ce fut tout d'abord Senn qui la signala, en publiant l'observation d'un de ses premiers malades qui gagna 600.000 globules rouges en l'espace de deux mois, alors que les leucocytes tombèrent de 208.000 à 76.000.

Les variations dans le nombre des hématies ont parfois été extraordinaires. Après vingt séances d'irradiation, le malade d'Arnsperger et Cramer présente un sang dont les globules rouges montent de 476.000 à 6.700.000 (le taux normal est de 5.000.000 environ). Dans un cas de Krause, après soixante-trois séances au bout de trois mois et demi, les hématies passent de 1.500.000 à 5.200.000. (Beaujard.)

Cette augmentation du taux des hématies est un signe presque constant de l'amélioration dans la leucémie myéloïde. (Aubertin.)

Les cas d'augmentation signalés ci-dessus sont à la vérité tout à fait exceptionnels.

En général, l'accroissement du chiffre hématique

est plus lent que la diminution de nombre des leucocytes et souvent plus tardif. Toutefois il est assez fréquent de voir le malade gagner un million de globules rouges en deux ou trois mois. Cette augmentation des globules rouges est généralement précédée de l'apparition de poïkilocytose, de polychromatophilie. Ce sont là des signes indiquant la régénération sanguine. Finalement, le chiffre globulaire hématique atteint fréquemment 4 à 5 millions, même quand il est parti de 1.500.000 ce qui n'est pas rare. Cette augmentation des hématies doit-elle être attribuée à l'action directe des rayons X sur le tissu myéloïde (Aubertin et Beaujard) ou simplement à l'amélioration de l'état général (Beclère).

En même temps que le nombre des globules rouges le *taux de l'hémoglobine* augmente dans presque tous les cas. Il semble toutefois que cette augmentation ne soit pas rigoureusement parallèle à celle du chiffre globulaire. Quant aux hématies nucléées, leur nombre baisse en général en même temps que celui des myélocytes.

En réalité l'effet des Rayons X sur les leucocytes, quels qu'ils soient, est double et simultané. Il consiste en phénomènes d'immigration et de destruction. En ce qui concerne les polynucléaires, la destruction est faible, l'immigration très marquée ; au contraire celle-ci est très légère et peut même être nulle chez les mononucléaires, les myélocytes et les lymphocytes, tandis que le processus de destruction y est prédominant.

C'est par ce double mécanisme que les Rayons X agissent sur le tissu myéloïde.

Ainsi, bien que l'on observe, au début, chez l'animal sain comme chez l'homme leucémique, des poussées leucocytaires, c'est finalement la *destruc-*

tion qui l'emporte puisque l'on constate que le taux leucocytaire revient à la normale. Bien plus, chez l'animal longtemps irradié, le processus de destruction aboutit à la leucopénie et à la dégénérescence du tissu myéloïde soumis à l'action des Rayons.

Si ces modifications des globules blancs sont bien comparables chez l'animal irradié et chez le leucémique traité, les changements des globules rouges paraissent également de même ordre dans les deux cas mais poussés à un degré moindre chez l'homme parce que les doses sont moindres par rapport au tissu erythropoiétique irradié (Beaujard).

Tandis que chez l'animal, l'hémolyse, qui accompagne et provoque d'ailleurs la réaction d'hématies nucléées, masque l'effet de la régénération sanguine, chez le malade l'hémolyse est faible, et cette réaction sanguine va rarement jusqu'à une présence abondante de globules rouges nucléés. Le plus souvent elle se borne à l'existence de polychromatophilie, que l'on a remarquée avec une grande prédominance dans les trois ou quatre premiers jours qui suivent les séances (Beaujard).

En résumé l'heureux effet de l'excitation de l'appareil érythrépoiétique prédomine et le nombre des globules rouges atteint et dépasse même le taux normal.

Quant à la proportion des cellules en *histolyse totale* elle est extrêmement variable, relativement faible dans les premiers jours consécutifs à l'irradiation, elle va en augmentant les jours suivants. Mais par moments on trouve des augmentations brusques dans le nombre des lymphocytes normaux, dues très probablement à l'exode de cellules jeunes. Beaujard constate qu'il a, avant la première séance, 349.800 globules blancs dont

321.816 lymphocytes normaux, 22.737 en histolyse ; deux jours après : 255.600 globules blancs dont 178.920 lymphocytes normaux et 74.124 en histolyse. Jusque là le chiffre des lymphocytes a été régulièrement en décroissant ; mais le quatrième jour il trouve 293.000 globules blancs dont 243.190 lymphocytes normaux et 36.880 en histolyse.

Il semble qu'à ce moment il y ait eu immigration dans le sang de lymphocytes jeunes, mais que ces lymphocytes, déjà touchés par les radiations, arrivent rapidement à l'histolyse. Enfin, après un traitement assez prolongé, le processus destructeur l'emporte définitivement sur l'immigration des lymphocytes.

Il y a donc une forte émigration hors des organes hématopoiétiques. Mais les cellules adultes polynucléaires sont beaucoup plus résistantes que les cellules jeunes, lymphocites, mononucléaires ou myélocytes. C'est du moins ce que l'on constate dans la leucémie myéloïde, car il n'en est pas de même dans la leucémie lymphatique. Là l'histolyse frappe indistinctement tous les globules blancs ; les cellules adultes émigrent mais sont rapidement détruites, et les cellules jeunes, du reste également frappées, sont incapables de ramener la teneur du sang en leucocytes à ce qu'elle était au point de départ primitif.

Dans la leucémie myéloïde si la dose d'irradiations est suffisante, la diminution du nombre des leucocytes s'accentue ; le leucémique atteint un taux globulaire voisin de la normale ; l'amélioration du pourcentage y est assez précoce et précède souvent l'abaissement du chiffre des leucocytes. (Voir fig. 1 et 2.)

En même temps que ce retour au taux normal des globules blancs, on constate l'augmentation des

hématies qui, ainsi que nous l'avons dit, est un signe constant de l'amélioration.

2° Action sur les Organes hématopoiétiques

Puisque la constitution intime du sang tend, assez rapidement, sous l'influence de l'effluve électrique, à s'améliorer, on peut en conclure *a priori* que les organes producteurs de ce sang sont aussi en voie d'amélioration. C'est ce que l'on constate en effet. La rate, le foie, la moelle osseuse sont en réaction intense ; c'est la rate qui, la plus touchée dans la leucémie myéloïde, répond la première.

La diminution du volume de cet appareil est des plus évidentes et des plus généralement observées. Il est commun de voir des rates énormes, remplissant toute une moitié de l'abdomen, descendant du diaphragme au pubis et débordant largement l'ombilic de dix à douze centimètres, revenir, en l'espace de quelques mois, à un volume presque normal.

Chez un malade de Beaujard la rate dépassait l'ombilic à droite de six centimètres, s'étendait en arrière jusqu'à la région lombaire, mesurait suivant l'axe longitudinal trente-huit centimètres et selon l'axe transversal vingt-et-un centimètres. Six semaines plus tard, cette rate, si hypertrophiée, était revenue à l'ombilic et mesurait vingt-cinq centimètres de long sur quatorze de large. Après quatre mois de traitement, elle était à vingt-deux sur treize centimètres, et au bout de six mois à dix-sept sur onze. Beaucoup d'auteurs signalent des diminutions analogues (Beaujard). Nous la retrouverons très nette dans les deux observations de MM. Launois et Béclère (Voir fig. 3 et 4).

Dans les premières semaines du traitement, la dimi-

FIG. 3. — **Rate leucémique avant traitement**
(Observation du Dr LAUNOIS)

FIG. 4. — **La même rate après 5 mois de traitemen**
(Observation du Dr LAUNOIS)

nution de la rate est souvent peu apparente, car la paroi abdominale distendue revient sur elle-même et maintient la rate au contact des points de repère habituels et de l'ombilic.

Le premier effet bien net est l'augmentation de la mobilité de l'organe. Les ligaments ayant été fortement distendus par la splénomégalie, la rate, même étant revenue à un volume presque normal, reste dans un certain degré de ptose et est mobile dans l'abdomen. On la sent facilement par la palpation et une partie plus ou moins grande de l'organe déborde les fausses côtes. Il faut bien se garder de confondre une rate ainsi ptosée avec la splénomégalie. (Beaujard.)

En général, une fois que la matité de la rate est nettement diminuée, la réduction de volume de l'organe se produit très rapidement et est facile à apprécier par le malade lui-même. A ce moment, on peut parfois constater des crises plus ou moins douloureuses qui sont très probablement dues à la rupture d'anciennes adhérences.

Dans certains cas cependant, en particulier lorsqu'il y a eu sclérose de la rate, la diminution de volume de celle-ci est très lente, bien que la baisse leucocytaire ne soit pas moins nette, à la condition que les séances portent en même temps sur les extrémités osseuses.

D'une manière générale, on peut dire que la diminution du volume de la rate est plus tardive que la diminution leucocytaire. Celle-ci est déjà nettement prononcée alors que l'organe n'a pas encore commencé à décroître. Cependant, avant même que cette diminution soit appréciable, les symptômes subjectifs accompagnant la splénomégalie (tout en mettant à part les douleurs dues aux ruptures d'adhérences) :

sensation de pesanteur, tiraillements, troubles digestifs par compression, disparaissent dans les premières séances. (Beaujard.)

Malheureusement, le retour de la rate à un état voisin de la normale ne persiste pas longtemps si l'on cesse trop vite le traitement. C'est ainsi que chez un malade de Beaujard la rate, qui avait été ramenée à la dimension de quinze centimètres sur treize, doubla de volume après six semaines d'interruption de traitement. D'ailleurs elle reprit rapidement son volume précédent après deux séances hebdomadaires de 15 unités H. Le traitement doit donc être rigoureusement continué si l'on veut conserver le terrain gagné. C'est ainsi que Beaujard maintient la rate à la dimension de dix-sept sur onze centimètres pendant trois mois en donnant au malade une séance mensuelle de 4 unités H.

Du côté des os les modifications consistent dans la disparition des douleurs spontanées ou provoquées par la pression (Aubertin).

3° Action sur l'état général

En même temps que se produit l'amélioration de l'état du sang et avant même que l'on puisse constater des modifications dans le volume de la rate, l'état général du malade devient rapidement plus satisfaisant.

Un des premiers effets de la radiothérapie est la suppression de la fièvre, s'il y en avait. Chez un leucémique myéloïde observé depuis des mois par le Docteur Vaquez et qui depuis plusieurs semaines présentait de la fièvre avec frissons et température à 39°5, la fièvre et les frissons ont disparu dès le

lendemain de la première séance avec une dose de quatre unités H appliquée sur la rate. Dix jours après, on ne constate plus ces élévations thermiques. Cependant on les retrouve près d'un an plus tard, par suite d'une longue interruption du traitement.

Des faits analogues, relatant la disparition des frissons, la baisse rapide de la température dès les premières séances, sont signalés par différents auteurs. Bozzola et Guerra constatent que la température revient à la normale vers le dix-huitième jour du traitement, Meyer et Eisenreich la voient tomber dix à douze jours après le début de l'irradiation.

Inversement on peut observer, au cours d'un traitement prolongé, des élévations thermiques. Celles-ci peuvent dans certains cas tenir à une complication, par exemple à une grippe ou à une pneumonie surajoutées ; mais le fait, que l'on peut les observer sans phénomènes infectieux et sans augmentation de leucocytes témoins d'une récidive, a amené certains auteurs, tels que Evans, Joachim, Kurpjuweit, à la considérer comme l'effet de la destruction rapide d'une grande quantité de nucléines, d'autant que ces derniers auteurs constataient parallèlement la présence de quantités considérables d'acide urique dans l'urine (Beaujard).

En même temps que disparaissent les élévations thermiques, cessent les phénomènes connexes tels que : sueurs nocturnes, état apathique. L'anorexie, la dyspnée, l'albuminerie, les œdèmes diminuent avec plus ou moins de rapidité. Il faut noter cependant que ces phénomènes s'observent également chez des malades non fébriles. L'appétit augmente ou se réveille vers la troisième semaine du traitement, alors même que les malades n'ont reçu

que des doses variant de 8 à 10 unités H et bien qu'à ce moment le nombre des leucocytes soit en période d'accroissement. La sensation d'augmentation de forces, de bien-être, la diminution de la dyspnée s'effectuent vers la même époque du traitement avant toute diminution sensible de la rate. Tous ces signes sont observés par presque tous les auteurs alors même que l'amélioration du malade ne sera que transitoire et que l'affection se terminera par la mort.

Trois malades de Beaujard présentaient de l'albuminurie et des œdèmes des membres inférieurs. L'albuminurie était légère et elle disparut vers la fin du deuxième mois de traitement sans aucune modification dans le régime alimentaire. Si elle reparut chez l'un de ces malades, ce ne fut que par le fait d'infections surajoutées. Les œdèmes persistèrent plus longtemps, et ce ne fut guère qu'au bout de trois mois de traitement qu'on les vit disparaître complètement. Pendant ce temps la rate avait diminué de façon très sensible. Il est probable que ces œdèmes et cette albuminurie comme la dyspnée d'effort sont dus en partie à une cause mécanique et que la compression intra-abdominale causée par le volume de la rate joue un grand rôle, soit par action directe sur les troncs veineux des membres inférieurs, soit par l'intermédiaire de la dilatation cardiaque signalée par certains auteurs, dilatation qui du reste diminue rapidement avec la régression de la spénomégalie (Beaujard).

Il est donc naturel de voir cesser tous ces symptômes au fur et à mesure que disparaissent les causes qui les avaient produits.

L'augmentation de l'appétit entraîne l'augmentation de poids. Cette augmentation de poids ne se fait qu'assez tardivement et peut même dans plusieurs

cas être précédée d'une baisse relative, due en partie à la diminution de la rate et à la fonte des œdèmes. (Beaujard et Aubertin). Cette baisse du début ne dure du reste pas bien longtemps et rapidement les malades regagnent et dépassent leur poids primitif. Le malade de Bozzolo et Guerra gagne près de seize kilogrammes en trois mois et demi.

Dans la plupart des observations, on constate également une augmentation de poids, toutefois celle-ci est moins accentuée que dans le cas précédent. L'amélioration de l'état général comme celle de l'état anémique concomitant provoque chez la femme le retour normal des règles qui auparavant étaient supprimées ou très irrégulières et peu abondantes.

Tels sont donc, au point de vue du sang, des organes hématopoiétiques et de l'état général les résultats heureux obtenus par la radiothérapie.

Nous avons eu l'occasion, dans le cours de nos études, de voir plusieurs cas de leucémie myéloïde ; tous ont évolué vers la mort ; aucun n'avait été traité par radiothérapie. Ce n'est qu'en ces derniers mois que nous avons eu le bonheur de voir plusieurs malades en cours de traitement à l'Hôpital Saint-Antoine et de constater les effets heureux de cette thérapeutique nouvelle.

Nous ne pensons mieux faire que de donner tout au long les deux observations suivantes, auxquelles nous avons plusieurs fois renvoyé dans le cours de cette étude : celle de M. le Docteur Launois, dont le malade est encore en cours de traitement et que nous avons suivi, et celle du Docteur H. Beclère.

Ces observations se rapportent à des cas moyens de leucémie, car si les deux malades étaient dans un état général grave, avec des rates énormes, l'état de leur sang, avant tout traitement, accusait encore un assez grand nombre de globules rouges et un nombre pas trop élevé de globules blancs.

Le résultat chez ces deux malades a été remarquable et s'il n'est pas possible de parler encore de guérison complète, du moins, l'amélioration a été assez grande pour qu'ils aient été rendus à la vie commune et à leur travail. Si l'on songe que ce pronostic de la leucémie étant jusqu'ici considéré comme fatal, il y a beaucoup à espérer de cette thérapeutique nouvelle.

1re Observation

(Inédite)

Observation inédite recueillie dans le Service du Dr Launois *à Lariboisière*

13 Mai 1909 — Octobre 1910

Examens histologiques et séances de radiothérapie faits par M. le Dr Beclère *à Saint-Antoine*

Monsieur C..., âgé de 27 ans, manœuvre.

Résumé : Malade atteint d'un anthrax en septembre 1908.

En décembre 1908 les médecins militaires de Sedan lui trouvent une grosse rate. En mai 1909, il entre à l'hôpital Lariboisière. On porte le diagnostic du leucémie myélogène et immédiatement on le soumet au traitement radiothérapique dans le service de M. le docteur Béclère. (Une séance par semaine). Sous l'influence du traitement, la rate diminue rapidement de volume, et ne présente plus à l'heure actuelle que le quart environ de son volume primitif. Les modifications sanguines sont considérables :

Les globules rouges ont passé de 3.000.000 à 5.200.000 ; les globules blancs ont passé de 520.000 à 28.000 et on note une augmentation des polynucléaires, des mononucléaires, et une diminution des myélocytes.

En janvier 1910, l'état général du malade est excellent : l'anthrax de la nuque est complètement cicatricé.

Observation détaillée

Le malade, âgé de 27 ans, manœuvre, entre à l'hôpital pour une grosse rate.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et personnels.

Ethylisme très léger.

Le 16 septembre 1908. Alors qu'il faisait ses 28 jours à Sedan, le malade est atteint à la partie postérieure de la région cervicale, d'un anthrax qui s'étend peu à peu et descend jusque dans la partie supérieure de l'espace interscapulaire. Il entre à l'hôpital militaire où on le soigne par des incisions et des cautérisations au thermocautère.

En décembre 1908. Le malade toujours en traitement, pâlit, perd ses forces et s'amaigrit progressivement, sa voix est enrouée ; une dyspnée légère s'installe avec des palpitations fréquentes ; des épistaxis abondantes se répètent chaque matin. Son appétit est conservé ; il ne présente aucune douleur, mais a de l'œdème des jambes et son ventre a grossi. On l'examine et on lui trouve une grosse rate.

En janvier 1909. On constate un amendement de tous les symptômes : la dyspnée, l'œdème des jambes disparaissent ; la voix redevient claire. Mais la sensation de fatigue, l'amaigrissement, la pâleur s'accentue de plus en plus, les épistaxis persistent (pas d'autres hémorragies).

La rate a continué à grossir et à ce moment déjà, le malade la perçoit sous forme d'une tumeur occupant l'hypochondre gauche.

Le 17 février 1909. Il sort de l'hôpital militaire de Sedan, mais ne reprend pas son travail. Dès lors ces phénomènes vont aller en s'accentuant et le malade entre à l'hôpital Lariboisière le 13 mai 1909, dans le service de M. Launois.

Le 13 mai 1909. On se trouve en présence d'un malade amaigri, morose, au teint pâle, jaunâtre, décoloré, présentant une asthénie assez marquée et s'essoufflant assez facilement. La pression du sternum révèle une légère douleur.

Le ventre sur la paroi duquel on aperçoit une circu-

lation veineuse collatérale légère et une petite hernie épiploïque de la ligne blanche sus-ombilicale, est asymétrique avec une déformation en voussure de l'hypochondre gauche, faisant suite à un évasement du thorax surtout très net quand on examine le malade de dos. La palpation et la percussion permettent de délimiter une rate grosse, dure, irrégulière, descendant jusque dans la fosse illiaque gauche et dépassant la ligne blanche de deux centimètres environ.

Elle mesure dans son diamètre longitudinal :

21 centimètres sur la ligne axillaire.
25 centimètres sur la ligne mamelonnaire.
22 centimètres sur la ligne médiane.

En arrière la matité splénique remonte jusqu'à deux centimètres au-dessus de la pointe de l'omoplate et vient se continuer avec la matité des masses musculaires latéro-vertébrales au niveau de la deuxième lombaire.

Le foie est un peu gros. Sa limite supérieure est à deux centimètres au-dessous du mamelon, sa limite inférieure un peu au-dessous du rebord costal. Il n'y a pas d'ictère, pas d'ascite ; pas d'œdème des jambes.

Du côté du système lymphatique, on trouve une micropolyadénopathie développée au cou, dans les aisselles, aux bras (ganglions épitrochléens), dans les régions inguinales et le creux poplité. Ce sont des ganglions petits, roulant sous les doigts, indolants.

Du côté de l'appareil respiratoire, rien de particulier.

Du côté de l'appareil circulatoire :

Pouls rapide, mou : T. : 14 (appareil de Potain). Pas d'éblouissements, pas de vertiges, ni de bourdonnements d'oreille.

Epistaxis fréquentes mais pas de purpura, d'hématémèse, d'hématurie ni de méloena.

Du côté de l'appareil digestif :

Pas de nausées, de vomissements, de diarrhée. Diminution du sens génésique.

Enfin le rein gauche est normal. Il n'y a pas de troubles urinaires, par de sucre, des traces d'albumine.

On soumet le malade au traitement radiothérapique dont se charge le Dr Béclère au service de radiologie de Saint-Antoine.

On irradie la région splénique par la région abdominale, la matité splénique étant divisée en quatre segments. On traite successivement chacune des parties, les trois autres étant recouvertes d'une feuille de tissu protecteur opaque aux rayons X. On irradie également le côté gauche, le malade étant couché sur son côté droit, ainsi que la face dorsale de l'organe. On alterne les applications à chaque séance. Chaque partie reçoit à la surface de la peau 3 unités H à 16 centimètres de l'anticathode, rayons 7 environ à l'appareil de Benoist, on utilise l'ampoule Chabaud-Villard, la longueur d'étincelle est de 10 centimètres, avec le spintermètre à pointes mousses. Le filtre d'aluminium est de un demi millimètre. La séance dure 10 minutes. Une séance par semaine.

Parallèlement au traitement, de nombreux examens de sang sont faits dont voici le détail : (Voir Graphique A, p. 60 et figures 1 et 2 p. 69.)

Examens du sang

Le 19 mai 1909.

Hemoglobine : 60 % Talquist.
Globules rouges : 3.000.000.
Globules blancs : 480.000.

Le pourcentage porte sur 1.300 éléments et montre :

Polynucléaires.....	55	0/0
Grands mononucléaires...	2	—
Petits mononucléaires....	1	—
Myélocytes.....	32	—
Eosinophiles.....	4	—
Mastzellens.....	6	—

Quatre hématies nucléées dont trois en karyokinèse pour 1.300 éléments blancs.

Donc formule hématique complexe : globules rouges peu déformés.

Véritable anarchie du côté des leucocytes.

Le 1er juin (Avant la séance).

Globules rouges : 3.000.000.
Globules blancs : 530.000.

Le 4 juin.

Globules rouges : 3.000.000.
Globules blancs : 500.000.

Polynucléaires	63	0/0
Mononucléaires	3	—
Myélocytes	30	—
Eosinophiles	2,5	—
Mastzellens	1,5	—

1 globule rouge nucléé pour 400 éléments blancs.

Le 10 juin.

Globules rouges : 2.960.000.
Globules blancs : 456.000.

Polynucléaires	66	0/0
Mononucléaires	4,5	—
Myélocytes	26	—
Eosinophiles	2	—
Mastzellens	1,5	—

1 globule rouge nucléé pour 200 éléments blancs. Apparition de macroblastes.

Le 16 juin.

Globules rouges : 2.960.000.
Globules blancs : 435.000.

Polynucléaires	68,1	0/0
Mononucléaires	6,6	—
Myélocytes	22,1	—
Mastzellens	1,7	—
Eosinophiles	1,5	—

1 globule rouge nucléé pour 120 éléments blancs.

Le 24 juin.

Globules rouges : 3.000.000.
Globules blancs : 418.000.

Polynucléaires	69,5 0/0
Mononucléaires	9 —
Myélocytes	18 —
Mastzellens	1,5 —
Eosinophiles	2 —

1 globule rouge nucléé pour 120 éléments blancs.

Le 3 juillet.

Globules rouges : 3.150.000.
Globules blancs : 330.000.

Polynucléaires	71 0/0
Mononucléaires	11 —
Myélocytes	14,5 —
Eosinophiles	2 —
Mastzellens	1,5 —

1 globule rouge nucléé pour 100 éléments blancs.

Le 27 juillet.

Globules rouges : 3.150.000.
Globules blancs : 330.000.

Polynucléaires	73,3 0/0
Mononucléaires	12,6 —
Myélocytes	13,1 —
Eosinophiles	1 —
Mastzellens	1 —

Le 3 août.

Hémoglobine, 75 %.
Globules rouges : 3.200.000.
Globules blancs : 320.000.

Depuis le début du traitement, le malade présente une amélioration marquée. L'état général est meilleur. Le teint est moins jaunâtre, les lèvres moins décolo-

rées. Les épistaxis ont disparu et les forces reviennent rapidement. La rate a diminué de volume et ne mesure plus que 22 centimètres sur la ligne mamelonnaire (au lieu de 25). Le pouls est mieux frappé. T. 16. L'anthrax est en voie de guérison. Il n'y a plus de traces d'albumine.

Le 25 août.

Globules rouges : 3.400.000.
Globules blancs : 280.000.

Le 18 septembre.

Globules rouges : 3.800.000.
Globules blancs : 190.000.

Le 15 octobre.

Hémoglobine : 80 %.
Globules rouges : 4.280.000.
Globules blancs : 128.800.

Le 20 novembre.

Hémoglobine : 80 %.
Globules rouges : 4.500.000.
Globules blancs : 75.000.

Polynucléaires.....	75	0/0
Mononucléaires.....	13	—
Lymphocytes.....	1 5	—
Myélocytes.....	9 5	—
Eosinophiles	1	—

1 hématie nucléée pour 100 éléments blancs.

Le 24 décembre.

Hémoglobine : 90 %.
Globules rouges : 4.750.000.
Globules blancs : 35.000.

Polynucléaires.....	76	0/0
Mononucléaires.....	13,5	—
Lymphocytes	2	—
Myélocytes.....	8	—
Eosinophiles.....	0,5	—

Il n'y a presque plus d'hématies nucléées.

Le 20 janvier 1910.

Hémoglobine : 100 %.
Globules rouges : 5.200.000.
Globules blancs : 28.000.

Polynucléaires.....	76,5 0/0
Mononucléaires.....	13 —
Lymphocytes.....	1 —
Myélocytes.....	7 —
Eosinophiles.....	2 —
Mastzellens.....	0,5 —

Le 25 janvier. L'état général du malade est excellent : ses forces sont revenues.

La rate a diminué considérablement et ne présente plus que :

11 centimètres sur la ligne axillaire.
7 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Enfin elle est distante de la ligne médiane de 9 centim. (Voir fig. 3 et 4, p. 75.)

Le foie est redevenu normal. La tension artérielle est normale. Il n'y a plus de diminution du sens génésique.

Actuellement, fin février 1910, ce malade est sorti de l'hôpital, a pu reprendre ses occupations comme auparavant, ne ressent plus aucune douleur, aucun tiraillement dans la région splénique. La rate a considérablement diminué, toutefois elle reste encore un peu perceptible en dessous des fausses côtes. L'état général est excellent.

Pendant ses dix mois de séjour à l'hôpital, le malade a reçu une séance radiothérapique de 10 minutes, une fois par semaine.

Depuis sa sortie jusqu'aujourd'hui (octobre 1910), C... revient régulièrement se faire traiter une fois tous les quinze jours. Il a reçu depuis le début de son traitement un total de 58 séances et, malgré l'amélioration de plus en plus notable, il continue à venir régulièrement.

2e Observation

Leucémie myéloïde traitée depuis 2 ans par la radiothérapie par M. le Docteur HARET *et* M. le Docteur BECLÈRE, *à l'Hôpital Saint-Antoine, observation parue dans* La Société de Radiologie Médicale de Paris, *n° du 14 Juin 1910.*

M. D. est âgé de 30 ans, son père et sa mère sont bien portants. Il est marié depuis huit ans, sa femme est en excellente santé. Pas d'enfants.

A l'âge de sept ans, M. D. a eu la scarlatine, il ne semble pas qu'il y eût de complications. Le malade nie tout antécédent spécifique. Il ne fit pas de service militaire, ayant une hernie inguinale gauche.

Vers le mois de janvier 1908, M. D. fut pris de violentes douleurs dans l'hypochondre gauche. Ces douleurs, qui s'irradiaient jusque dans l'épaule, étaient très vives et duraient parfois quelques heures, d'autres fois deux à trois jours. La violence des douleurs était telle que M. D. était obligé de s'aliter. Un médecin consulté ordonna l'application de cataplasmes laudanisés, qui n'amenèrent qu'un soulagement temporaire.

A partir de ce moment, le malade maigrit rapidement. Au début, il pesait 98 kilogrammes et cinq mois après, il ne pesait plus que 74 kilogr., soit une perte de 24 kilogrammes, ce qui est appréciable.

Le matin au réveil, M. D. se plaignait de nausées et souvent après les repas, il eut des vomissements. La digestion était lente et pénible. Pas d'hémorragies.

Au commencement de juin 1908, le malade consulta le docteur Grandhomme qui, trouvant à la palpation une masse anormale occupant l'hypochondre gauche, adressa M. D. au docteur Legendre à Lariboisière. On ne fie pas d'examen de sang, le diagnostic porté fut celui kyste hydatique de la rate.

Ce diagnostic fut confirmé par le docteur Gaston,

qui examina le malade à l'écran radioscopique. Le docteur Grandhomme, à la suite de la consultation du docteur Gaston, adressa le malade au professeur Quénu, qui le prit dans son service. Le professeur Chauffard consulté, fit pratiquer un examen de sang ; cet examen imposa le diagnostic de leucémie myéloïde.

M. D. reste six jours dans le service de M. Chauffard qui adresse le malade au docteur Béclère, à l'hôpital Saint-Antoine, pour être traité par la radiothérapie.

A ce moment l'état de faiblesse du malade était extrême, la marche même était très difficile, et c'est très péniblement que le malade put monter au laboratoire Magendie, au troisième étage, à l'hôpital Saint-Antoine pour un nouvel examen de sang, qui confirma pleinement le diagnostic de leucémie myéloïde.

A l'examen, on constate que la région abdominale est considérablement élargie tandis que le thorax est amaigri. Le malade étant debout et de profil, le volume de son abdomen paraît être celui d'une femme au terme de sa grossesse.

D'une façon générale, les muscles sont flasques, il y a décoloration accentuée des muqueuses. Ce qui frappe également, c'est l'état dyspnéique du sujet.

A la palpation, on trouve dans l'abdomen une masse volumineuse, dure, à contours nets vers le bord droit et en bas, peu nets en haut et très difficiles à reconnaître en arrière et à gauche.

Sur le bord droit, qui fait légèrement saillie sous la paroi, on relève une échancrure qui doit correspondre au hile splénique. Sur la tumeur, la peau est souple, très mobile. A la palpation on n'éveille aucune douleur.

Un examen radioscopique, pratiqué à ce moment, montre que le diaphragme gauche est régulièrement surélevé et dépasse d'au moins un travers de doigt le diaphragme droit, qui lui-même paraît surélevé. En pratiquant la distension gazeuse de l'estomac à l'aide de bicarbonate de soude et de l'acide tartrique, on cons-

tate que tout l'hypocondre gauche est occupé par une masse uniformément opaque. La clarté gastrique considérablement diminuée est très déjetée sur la droite, à plusieurs travers de doigt de la ligne médiane. Cette position anormale de l'estomac, due à la présence d'une rate volumineuse qui le comprime, expliquerait peut-être la lenteur des digestions et à certains moment l'intolérance gastrique.

La mensuration approximative de la masse splénique, à cette époque, donne les dimensions suivantes dans ses plus grands diamètres accessibles.

En hauteur: 31 centimètres.
En largeur : 39 centimètres.

La rate, le malade étant couché et au repos, dépasse l'ombilic à droite de quatre travers de doigt. Elle arrive à deux travers de doigt au-dessus de l'épine iliaque antérieure et supérieure. En haut et à droite, elle se confond avec la matité hépatique.

Le foie n'est pas douloureux à la palpation ; il est augmenté de volume, son bord inférieur dépasse de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes. Il n'y a pas d'ascite.

Les urines sont abondantes, sablonneuses. Elles ne contiennent ni sucre ni albumine.

Il ne paraît pas y avoir d'adénopathie ni dans les aines, ni dans les aisselles.

La palpation forte, n'éveille aucune douleur au niveau des os longs.

Du côté des organes des sens rien à signaler, ni troubles oculaires, ni troubles otiques.

La première séance de radiothérapie a eu lieu le 10 juillet 1908. La technique employée était la suivante: irradiation de la région splénique par la région abdominale, la matité splénique étant divisée en quatre segments. On irradiait successivement chacune de ces parties, les trois autres étant recouvertes d'une feuille de tissu protecteur aux rayons X, suivant la technique

préconisée par le docteur Kienbock pour les irradiations profondes : puis irradiation sur le côté gauche, le malade étant couché sur le côté droit. Chacune de ces parties recevait à la surface de la peau trois unités H à 20 centimètres de l'anticathode, rayon 7 environ. Une séance par semaine.

Nous fîmes ainsi 22 séances, c'est-à-dire jusqu'en janvier 1909. A partir de ce moment, le volume de la rate ayant considérablement diminué ; nous n'agissons plus que par trois portes d'entrée : en faisant des irradiations d'ensemble sur la face abdominale, la région latérale gauche et le dos. Chacune de ces régions recevait également trois unités H.

Enfin, en septembre, nous ne fîmes plus que deux séances, une en avant et une en arrière, le malade ne venait plus qu'une fois par quinzaine.

M. D. n'eut qu'une irradiation en novembre et une en décembre 1909. Actuellement il a eu 68 séances, ce qui porte à 672 unités H la quantité reçue à la surface de la peau.

Pour être complet, nous devons ajouter que nous n'employâmes un filtre d'aluminium d'un demi-millimètre d'épaisseur qu'à partir du mois d'août 1909.

Jamais ce malade n'a présenté la moindre réaction cutanée et, chose plus curieuse encore, il n'a presque pas de pigmentation.

Sous l'influence du traitement l'état général s'améliora très rapidement. Un des premiers symptômes qui s'opéra fut la disparition de la dyspnée ; les forces revinrent et un mois après la première séance de radiothérapie, D... avait repris ses occupations journalières.

Il y a encore un an, notre malade présenta quelques troubles oculaires ; sa vue fut légèrement brouillée ; ce phénomène ne dura que quelques jours. Tout se passa normalement par la suite.

Actuellement D... paraît, à première vue complètement guéri ; il a repris son poids primitif. La palpation

attentive de l'abdomen montre cependant que la rate n'a pas repris ses dimensions normales : dans ses plus grands diamètres accessibles par la percussion et la palpation, elle donne :

En hauteur: 11 centimètres.
En largeur : 10 centimètres.

L'hématologie nous donnera des renseignements encore plus précis sur l'état du malade, nous lui avons fait une cinquantaine d'examens de sang.

Le premier examen fait au laboratoire Magendie, dans le service du docteur Béclère à l'hôpital Saint-Antoine, donna les résultats suivants :

Hémoglobine (Gowers) : 70.
Globules rouges par millimètre cube : 2.300.000.
Globules blancs par millimètre cube : 194.000.

A l'examen sur lames, on trouve des globules rouges nucléées ; ce sont surtout des normoblastes, il y a quelques mégaloblastes. Les globules rouges sont caractéristiques d'une anémie assez intense ; il y a l'anisocytose et la poïkilocytose. (Voir Graphique B., p. 61.)

La diminution de l'hémoglobine n'est pas très considérable dans ce cas particulier, parfois elle atteint 15, 20 %.

A ce moment, il y avait environ 30 % de myélocytes neutrophiles. (Voir le tableau de la page 95.)

Un deuxième examen de sang, fait huit jours après le premier, donna une élévation très forte du chiffre des globules blancs, 320.000 par millimètre cube au lieu de 194.000 la première fois avec 27.6 % de miélocytes neutrophiles. Sous l'influence de la radiothérapie, cette hyperleucocytose intense s'atténue rapidement et, à la date du 11 février 1909, M. D. n'a plus que 15.000 leucocytes par millimètre cube. Le 16 juillet 1908, on comptait en chiffre absolu 88.320 myélocytes neutrophiles par millimètre cube sur 320.000 globules blancs

		1908				1909			1910
		9 juillet (avant la 1re séance)	16 juillet	20 août	8 octobre	23 janvier	8 juillet	30 septembre	8 juin
Globules rouges		2.300.000	3.400.000	3.880.000	3.480.000	5.000.000	4.100.000	3.520.000	4.460.000
Hématies nucléées		2.3 0/0	2.6 0/0	2 0/0	0.6 0/0	»	»	»	»
Hémoglobine Gowers		70	80	70	75	105	100	92	85
Globules blancs		194.000	320.000	300.000	151.000	16.800	60.000	232.000	30.000
Polynucléaires	Neutrophiles	54 0/0	56 0/0	49 0/0	64 0/0	66 0/0	71 0/0	71.5 0/0	75 0/0
	Eosinophiles	2 —	2 —	3 —	2 —	3 —	2 —	1.7 —	6.5 —
	Mastzellen	1.6 —	1.3 —	3.6 —	2 —	2 —	2.6 —	1.4 —	2.2 —
Mononucléaires	Moyens	5.3 —	6.3 —	5.3 —	3.6 —	9.3 —	12.3 —	7.7 —	11.5 —
	Gros	1.6 —	0.6 —	0.6 —	2 —	2 —	1.6 —	0.7 —	0.3 —
Myélocytes	Neutrophiles	29.3 —	(1) 27.6 —	30.3 —	21.6 —	(2) 13.3 —	6 —	11 —	5 —
	Eosinophiles	2.3 —	1.6 —	3 —	3 —	1 —	0.3 —	0.4 —	0.2 —
	Mastzellen	0.6 —	0.6 —	0.6 —	1 —	0.6 —	0.7 —	0.3 —	0.5 —
Transition		»	0.6 —	1 —	»	0.3 —	4.1 —	2.4 —	2.5 —

Durant les *sept premiers mois de traitement*, avec séances hebdomadaires de 3 unités H, rayon 7 :

Les globules rouges ont passé de 2.300.000 à 5.000.000 : l'hémoglobine a passé de 70 à 105 ; les globules blancs ont descendu de 200.000 à 16.600 ; les polynucléaires ont monté de 58 °/₀ à 76 ; les myélocytes sont tombés de 33 °/₀ à 15.

A partir du mois d'avril 1909, le malade se relâche un peu ; aussi, quoique l'état général ait continué à être satisfaisant, et la rate considérablement réduite, l'examen hématique décèle une rechute : le nombre des globules rouges a fléchi, celui des globules blancs a remonté de 16.000 à 232.000, avec augmentation des myélocytes; mais de nouvelles séances régulières ont rapidement ramené le sang à l'état presque normal.

J. Hoel.

(1) En chiffres absolus : 88.320 myélocytes. — (2) 1.896.

NOTA. — La courbe du graphique B indique les séances et les examens jusqu'au 15 avril 1909 seulement ; le tableau ci-dessus donne les résultats jusqu'au 8 juin 1910.

et le 11 février 1909 sur 15.000 leucocytes on trouvait 1.800 myélocytes neutrophiles.

Parallèlement à la diminution des leucocytes, les globules rouges augmentaient et de 2.300.000 au départ, on arrivait au chiffre normal.

Ces variations de nombre dans les leucocytes et dans les hématies sont indiquées par la courbe ci-jointe, qui indique également le relèvement du taux de l'hémoglobine.

En résumé, l'hématologie montre qu'en même temps que l'état général du sujet s'améliore, l'état de son sang, caractéristique de l'affection, se modifie également.

Les globules rouges arrivent au chiffre normal.

Les globules blancs comme nombre se rapprochent également de la normale.

L'hémoglobine suit l'ascension des hématies.

Mais si l'examen quantitatif est en tous points excellent, il n'en est pas de même de l'examen qualitatif, Nous avons toujours constaté la présence de myélocytes. Leur nombre, bien entendu, a considérablement diminué, mais il en subsiste encore. Le malade n'est donc pas guéri. Il est donc de toute nécessité de continuer le traitement par les rayons Rœntgen, traitement qui donne au moins l'apparence de la guérison et qui permet au malade de se livrer à ses occupations journalières.

Il en est du traitement de la leucémie myéloïde par la radiothérapie comme du traitement de beaucoup d'autres affections. Le mercure qui ne guérit pas toujours la syphilis, est cependant l'agent capable de la maintenir latente. De même dans la leucémie le traitement à séances espacées est la garantie d'une apparence de guérison durable. Tant que le nombre des globules blancs sera considérable, il faudra multiplier le nombre des irradiations, et c'est guidé par la diminution de la rate, l'amélioration de l'état général, et surtout par l'état du sang, que l'on pourra espacer les séances.

Nous ne croyons pas qu'il soit utile de chercher à obtenir de la leucopénie, car, même avec 2.000 globules blancs par millimètre cube, on voit encore des myélocites ; de plus, on trouve un nombre assez considérable d'éléments blancs en histolyse. Les polynucléaires neutrophiles dans ces cas de leucopénie, présentent souvent des troubles protoplasmiques, caractérisés surtout par le peu d'abondance des granulations et par leur résistance aux colorants.

D'autre part, ces malades qui ont de la leucopénie ne sont pas à l'abri des récidives.

Nous pensons que l'on doit être satisfait du résultat quand le sang d'un malade atteint de leucémie myéloïde oscille entre 15.000 et 30.000 leucocytes par millimètre cube.

Notre malade a actuellement 30.000 globules blancs par millimètre cube, et son état général est excellent. Aussi, il n'est plus traité qu'une fois tous les quinze jours. En apparence il semble complètement guéri de son affection et depuis longtemps a repris son métier de jardinier. La palpation attentive montre cependant que la rate n'a pas encore repris son volume normal. »

« En publiant l'observation de M. D..., ajoute M. H. Béclère, nous avons eu surtout pour but de montrer l'importance et la nécessité absolue qu'il y a pour les malades atteints de leucémie de continuer avec persévérance, et malgré la guérison apparente, le traitement par la radiothérapie. Le nombre déjà considérable de leucémiques suivis par nous au point de vue hématologique, dans le laboratoire du docteur Béclère, nous a montré que les malades qui suivaient leur traitement avec régularité étaient justement ceux qui en retiraient le plus grand bénéfice. Avec notre collègue et ami le docteur Belot, nous pourrions citer plusieurs exemples à l'appui de cette assertion.

D'une façon constante on voit, dans la leucémie myéloïde, tous les symptômes caractéristiques de l'affec-

tion disparaître sous l'influence des rayons X. Cette action est plus ou moins rapide, cela dépend surtout du mode d'application de la radiothérapie. Au début, on doit multiplier les séances et la rate doit être abordée par tous les points accessibles, en la divisant en segments que l'on traitera successivement. Il n'y a aucun inconvénient à faire le même jour quatre ou cinq applications sur une rate volumineuse, en des points différents. Entre chaque série d'applications, il est bon de mettre un intervalle d'au moins huit jours, en traitant, la fois suivante, un autre territoire. L'usage d'un filtre d'aluminium est précieux, et plus la rate sera volumineuse, plus le filtre devra être épais. Au début du traitement, il serait bon de se servir d'un filtre de un millimètre, plus tard on ne se servira plus que d'un filtre de un demi-millimètre. Pour espacer les séances, on se guidera sur l'état général du sujet et surtout sur l'état du sang. Il est absolument inutile d'arriver à la leucopénie dans l'intention de faire disparaître tous les myélocytes, ce qui est illusoire. Nous avons toujours constaté, même dans des cas de leucopénie intense, la présence, très réduite bien entendu, de myélocytes.

Ajoutons que, s'il est fréquent de voir se produire une récidive souvent fatale chez les malades qui, se croyant complètement guéris, abandonnent le traitement, il est heureusement d'autres cas où ces rechutes tirent à nouveau du traitement le plus grand soulagement. Nous citerons le cas d'un malade qui est traité actuellement depuis cinq années et chez lequel une troisième récidive, très forte, se trouve à ce point améliorée que son porteur a repris complètement son métier pénible de forgeron. »

Nous terminons ici notre travail, ne voulant rien ajouter aux conseils si judicieux et si compétents de M. Béclère.

Nous nous contenterons de donner deux autres observations typiques extraites de la thèse J. Beaujard.

3e Observation

B..., boulanger, âgé de 35 ans.

A. H. — Rien à noter.

A. P. Pas de maladies dans l'enfance. Classé dans les réserves auxiliaires pour hernie droite. Pas de syphilis. Pas d'éthylisme.

Les premiers symptômes remontent à décembre 1903; ils consistaient en augmentation du ventre avec sensation de faiblesse croissante et quelques érections intempestives. C'est à l'occasion d'une crise de priapisme qu'il consulta un médecin et que la splénomégalie fut constatée.

21 *février* 1904. — Le médecin traitant a publié l'observation de ce début de la maladie en insistant sur le syndrome, qu'il appelle priapisme de la grosse rate et sur l'heureux effet du débridement des corps caverneux qui mit fin à une érection prolongée pendant vingt et un jours. L'examen du sang lui montra dans la suite, l'augmentation des leucocytes ; le ventre continua à grossir, les forces diminuèrent de plus en plus, il s'établit un peu d'œdème des membres inférieurs, le tout en dépit du traitement par le fer et par l'arsenic.

Enfin en *septembre* 1904, nous voyons le malade pour la première fois. C'est un homme pâle, aux traits tirés, à ventre extrêmement volumineux ; la paroi abdominale est œdémateuse, l'empreinte de la ceinture et du bandage herniaire s'y imprime profondément ; il existe également de l'œdème des jambes remontant au genou. Le malade se plaint de faiblesse et d'essoufflement au moindre effort, l'appétit est extrêmement diminué depuis deux mois, les digestions sont pénibles sans vomissements, pas de constipation ; de temps en temps, crises de diarrhée.

Huit jours avant l'entrée, le malade a éprouvé des douleurs très vives dans l'hypochondre gauche, qui ne se sont pas reproduites depuis.

A l'examen, on ne trouve rien d'anormal à la poitrine. La palpation du ventre fait reconnaître la tumeur splénique, qui est cachée en haut sous le rebord costal, s'appuie en bas sur la fosse iliaque, remplit toute la moitié gauche de l'abdomen et s'étend à droite jusqu'à six centimètres de l'ombilic ; en arrière elle remplit toute la fosse lombaire. La tumeur est tout à fait immobile, dure, mais indolente.

Le foie déborde légèrement les fausses côtes. On trouve dans l'urine une petite quantité d'albumine.

L'examen du sang donne, le 30 *septembre :*

Globules rouges : 2.280.000.
Globules blancs : 304.000.

dont :

Polynucléaires neutrophiles.....	37	%
Formes de transition neutrophiles..	10	—
Myélocytes neutrophiles.....	41	—
Polynucléaires éosinophiles.....	2	—
Myélocytes éosinophiles.....	3,4	—
Mastzellen polynucléaires.....	1	—
Mastzellen myélocytes.....	3	—
Lymphocytes	0,6	—
Grands mononucléaires.....	2	—

Un normoblaste pour 400 globules blancs.

Le malade est soumis à la radiothérapie et reçoit 4 H sur la région splénique, vingt centimètres de distance, par séance hebdomadaire, la sixième séance le 3 novembre. Dès les premiers jours qui suivent les premières séances, le malade se sent mieux, la sensation de tension abdominale diminue, les digestions sont plus faciles et l'appétit augmente, alors qu'il est impossible de noter la moindre diminution de la rate et que les globules blancs sont en période d'augmentation.

Leur chiffre reste pendant trois semaines (numérations au moins bi-quotidiennes) environ 50.000 au-dessus du taux primitif le dépassant parfois de 150.000. Du 1er au 6 *novembre,* le malade reste à peu près constamment aux environs de 50.000 de diminution sur le chiffre du début.

A partir du 7 *novembre,* l'irradiation porte sur les os, le malade reçoit quatre séances jusqu'au 17 *novembre.* A noter quelques tiraillements et quelques douleurs dans la région splénique, après ces séances. A cette époque, bien que les leucocytes soient toujours à 250.000, l'amélioration de l'état général est telle que le malade rentre dans son village.

Les globules rouges sont à 2.640.000.
Les globules blancs sont à 252.000.

Polynucléaires neutrophiles.....	53	%
Formes de transition neutrophiles..	13	—
Myélocytes neutrophiles.....	23	—
Polynucléaires éosinophiles.....	2	—
Myélocytes éosinophiles.....	1	—
Mastzellen polynucléaires.....	5,7	—
Mastzellen myélocytes.....	0,3	—
Lymphocytes	2	—

Normoblastes : 1 pour 300 globules blancs.

La rate mesure 25 × 18, elle est très mobile et atteint l'ombilic sans le dépasser. Plus d'œdème ni d'albumine.

Depuis cette époque, les séances sont hebdomadaires et sont de 12 à 20 H, réparties sur la rate et les os jusqu'à la fin du mois ; les globules blancs diminuent lentement, avec quelques oscillations.

Le malade a repris son travail depuis le mois de février, son état général est excellent ; il n'a pas eu d'autre incident au cours du traitement qu'une légère radiodermite avec phlictènes, qui a guéri en huit jours, à la région de l'aine gauche et à la face externe des

deux genoux. Nous avons fait deux séances en avril et en mai.

27 *avril.* — L'examen du sang donne :

Globules rouges : 4.300.000.
Globules blancs : 11.400.

Polynucléaires neutrophiles.....	81	%
Polynucléaires éosinophiles.....	1	—
Mastzellen polynucléaires.....	2	—
Grands mononucléaires.....	3	—
Mononucléaires	4	—
Lymphocytes	9	—

Pas de myélocytes ni d'hématies nucléées.

Séance le 18 *mai.* — Globules blancs à 12.600.

Au total, le malade a reçu 315 H environ à la peau, en trente séances.

4e Observation

F..., terrassier, âgé de 26 ans.

A. H. Parents bien portants. Rien à noter.

A. P. Le malade ne se souvient pas d'avoir été malade dans son enfance. Au régiment il eut la rougeole avec albuminurie.

Pas d'autres maladies ; en particulier pas de syphilis, pas de signes d'éthylisme. Epistaxis assez fréquentes dans l'enfance.

Le premier symptôme de l'affection actuelle fut l'augmentation de volume du ventre dont le malade commença à s'apercevoir vers le mois de février 1903. Peu à peu les forces diminuent, il s'établit une dyspnée d'effort, d'abord peu marquée, puis de plus en plus forte ; l'appétit diminue petit à petit, et, vers le mois de mars 1904, le malade constate un peu d'œdème des jambes ; il dut cesser son travail en avril 1904.

A cette époque, il présenta des vomissements incessants chaque fois qu'il essayait de manger, il dut entrer à l'hôpital à Etampes où il resta trois mois ; le docteur Pasturaud qui le soigna constata à cette époque de l'albuminurie. Sous l'influence du repos et de la médication interne, l'état s'améliora, l'œdème des jambes, les vomissements disparurent, le malade reprit un peu d'embonpoint, mais le ventre reste gros, les forces n'augmentent guère et la dyspnée d'efforts persiste.

Le malade fut envoyé à Paris et resta deux mois dans le service du docteur Cüffer, où l'on constata encore de l'albuminurie ; il fut soumis pendant ce temps à des injections de cacodylate de soude, mais sans aucun effet sur le volume de la rate.

Il est envoyé le 9 novembre 1904, à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service du docteur Béclère, pour être soumis à la radiothérapie.

C'est un sujet de haute taille, un peu grêle, pâle, aux muqueuses un peu décolorées, mais pas très amaigri ; ce qui frappe c'est le volume considérable du ventre projeté en avant de la cambrure lombaire qui en résulte.

Le ventre est rempli par une masse solide qui est la tumeur splénique; elle est dure, pas douloureuse, remplit toute la moitié gauche de l'abdomen, descend jusqu'à la crête iliaque et au ligament de Poupart, déborde la ligne médiane d'un bon travers de main sur la droite. La longueur verticale, mesurée suivant la ligne mamillaire, est de 38 centimètres ; la largeur à la hauteur de l'omlibic est de 30 centimètres. Le périmètre abdominal à ce même niveau est 99 centimètres. Le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal et ne paraît pas très volumineux.

Rien d'anormal dans le thorax, rien aux vaisseaux du cou.

Pas de troubles oculaires. Pas de sensibilité à la pression du sternum ou des os.

Aucune hypertrophie ganglionnaire.

On trouve encore de l'albumine dans l'urine et un peu d'œdème des jambes le soir.

L'appétit est assez bon, pas de troubles digestifs.

La température est subnormale, elle oscille entre 37° et 38°.

L'examen du sang du 9 *novembre* nous donne 2.700.000 globules rouges et 236.000 globules blancs dont 25 % de myélocytes, il permet d'affirmer le diagnostic de leucémie myéloïde.

19 *novembre*. — Globules rouges 2.676.000 ; globules blancs 244.800.

Polynucléaires neutrophiles.....	64 %
Myélocytes neutrophiles.....	23 —
Polynucléaires éosinophiles.....	1 —
Mononucléaires	12 —

Un globule rouge nucléé pour 200 globules blancs.

On commence la radiothérapie sur la rate le 9 novembre. A cet effet, la surface splénique est divisée en secteurs à l'aide de lames de plomb et irradiée tous les huit jours, la dose varie de 8 à 16 H. Rayons 8-10 ; puis on irradie la rate et les os à la fois, à partir du 45e jour. La réaction cutanée n'a jamais dépassé l'érythème, d'ailleurs assez fort et suivi de pigmentation marquée. Dès la quatrième séance (40 H), le malade se trouve mieux. Appétit excellent, augmentation des forces, diminution de la dyspnée d'effort.

La diminution de la rate ne fut guère bien visible qu'au bout d'un mois, bien qu'à la mensuration on put la constater ; on s'explique aisément que la paroi abdominale distendue, revenant sur elle-même au fur et à mesure de la diminution de l'organe, les rapports, par exemple de l'ombilic et du bord splénique antérieur aient peu changé.

5 *au* 30 *janvier*. — Le malade fit une infection d'allure grippale avec angine et courbature au début, puis symptômes de rhumatisme articulaire subaigu ; à

cette occasion il présenta, sans grande douleur, une augmentation de volume considérable du testicule, qui régressa petit à petit ; nous avons pensé qu'il s'agissait sans doute d'une thrombose des veines du cordon. La fièvre qui accompagnait cette infection fut de 39°, 39°,5 au début ; elle retomba en lysis et disparut vers le début de février.

La radiothérapie fut interrompue quatre semaines : le volume de la rate augmente un peu et les globules blancs passent de 163.000 (2 *janvier*) à 51.000, diminution commune au cours des infections dans les leucémies.

Le malade se remet assez vite, l'albumine qui avait reparu disparaît complètement.

Premier février. — La rate mesure 20 centim. × 16, le tour de taille est de 87 centimètres, la diminution de la rate et du chiffre des leucocytes continue alors progressivement, en même temps que persiste l'amélioration générale.

11 *avril.* — La rate mesure 15 × 13. Tour de taille 84 centimètres. Poids 82 kil. 700. Variation de 1.600 grammes malgré la réduction formidable de la rate et la disparition de tout œdème.

22 *avril.* — Angine pultacée, avec deux jours de fièvre à 40°.

28 *avril.* — Globules rouges, 3.936.000, globules blancs 26.500.

Polynucléaires neutrophiles.....	86	%
Myélocytes neutrophiles.....	3,5	—
Grands mononucléaires.....	2,5	—
Mononucléaires	7	—
Lymphocytes	1	—

Un globule rouge nucléé pour 500 globules blancs.

30 *avril.* — Apparition de pneumonie sévère du poumon gauche avec albuminurie marquée.

Le traitement ne fut interrompu que cinq semaines. La rate recommence à grossir, mais les leucocytes restent stationnaires.

Le traitement a été repris, et le volume de la rate a diminué de nouveau. Le 30 mai, ses deux axes mesurent 19 centim. × 12. Tour de taille 84 centimètres. Le malade a sensiblement maigri (74 kil. 200) ; encore quelques traces d'albumine.

Malgré sa récente pneumonie, il se sent plus fort et moins dyspnéïque qu'à son entrée.

29 *mai.* — Globules rouges 3.000.000; globules blancs 6.000.

Polynucléaires neutrophiles.....	80 %
Myélocytes neutrophiles.....	3 —
Polynucléaires éosinophiles.....	1 —
Polynucléaires basophiles.....	1 —
Grands mononucléaires.....	1 —
Mononucléaires	10 —
Lymphocytes	4 —

Un globule rouge nucléé pour 200 globules blancs.

En l'espace de six mois, il a absorbé 300 unités H, dont 228 sur la région splénique, le reste réparti sur tout le système osseux du corps (23 séances).

9 *juin.* — Le poids est remonté à 77 kil. 400, les globules rouges à 3.430.000, avec 90 % d'hémoglobine et 5.400 globules blancs.

Pendant toute la durée du traitement, la réaction de la peau a été un assez fort érythème avec pigmentation consécutive. Il nous est arrivé deux fois de produire des phlyctèmes dans la région splénique.

25 *juin.* — Le malade actuellement en province va bien ; il n'a plus trace de radiodermite.

CONCLUSIONS

Actuellement l'application des Rayons X est le meilleur mode de traitement de la leucémie myéloïde. Les résultats très appréciables de ce traitement sont : la diminution, puis la disparition des frissons et de la fièvre, l'amélioration rapide de l'état général, avec augmentation de poids, régénérescence des forces et suppression des œdèmes et de l'albuminurie, la diminution considérable de la rate sinon son retour à l'état normal. Les modifications du sang sont une preuve des bons résultats du traitement ; elles se caractérisent par une très forte baisse du taux leucocytaire, la disparition des myélocytes et des mononucléaires et l'augmentation, parfois même supérieure à la normale, du nombre des hématies. Ces résultats, d'abord vérifiés expérimentalement chez les animaux, concordent en tous points avec les résultats des examens du sang de leucémiques myélogènes.

Toutefois il s'agit de bien doser la quantité de rayons que l'on peut faire absorber.

a) A faible dose, 4 à 6 unités H, avec une séance hebdomadaire au maximum d'une dizaine de minutes, les Rayons X provoquent une polynucléose immédiate et passagère suivie de leucopénie ; la destruction des leucocytes porte surtout sur les leucocytes mononucléaires. Le nombre des hématies baisse également, mais momentanément ; il remonte dans la suite jusqu'au taux normal. Le tissu médullaire est en réaction, le tissu lymphoïde est en grande partie détruit.

b) A doses plus fortes et plus prolongées, ou avec des séances plus fréquentes, la diminution des leucocytes et des hématies tend à devenir permanente ; le tissu médullaire est détruit, la moelle osseuse subit la transformation graisseuse.

Quand l'amélioration de l'état général a permis la reprise d'une vie normale, la persistance d'une certaine leucocytose même avec myélocytose ne doit pas inciter à rapprocher les séances ni à augmenter les doses jusqu'à risquer une radiodermite sérieuse.

La radiothérapie a une action essentiellement cellulaire, elle s'attaque aux symptômes et nullement à la cause de la maladie. La reprise offensive de la néoplasie succède presque régulièrement à la suspension des séances et la rechute peut être très

rapide ; aussi les malades, quelque soit leur amélioration devront-ils avoir la persévérance de rester soumis à une surveillance continuelle et à un traitement longtemps et peut-être indéfiniment prolongé. Il faut bien se rappeler que l'on ne doit employer que des séances modérées et à doses espacées. En agissant autrement on obtiendrait des résultats nocifs. Plus tard, à la période d'euphorie, des séances se répétant par exemple tous les quinze jours ont encore l'avantage de ne pas entraver les occupations du malade et de lui assurer la persistance d'une amélioration toujours très sensible.

Bien employée, la radiothérapie a le grand mérite de n'être pas douloureuse.

En somme si lente que puisse paraître son action, si relative que soit son efficacité dans certains cas graves ou aigus, la radiothérapie reste actuellement le traitement de choix de la leucémie myéloïde.

Vu : le Doyen
LANDOUZY.

Vu : le Président de Thèse
A. GILBERT.

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Acûna. — *Argentina Médica,* 6 mai 1905. Action des rayons X sur la leucémie myéloïde.

Aubertin. — Thèse Paris, 1905.

Aubertin et **Beaujard.** — *Société de Biologie,* 11 juin 1904. *Presse Médicale,* 20 août 1904. *Société de Biologie,* 4 février 1905. Action des Rayons X sur les leucémies et le tissu myélocyte normal.

Beaujard. — Thèse Paris, 1905.

Béclère. — *Société Médicale des Hôpitaux,* 9 juin 1905.

H. Béclère. — *Société de Radiologie Médicale de Paris.* juin 1910.

Bezançon et **Weil.** — *Société Médicale des Hôpitaux,* 1900.

Bordier. — Technique radiothérapique. *Encyclopédie des Aide-Mémoire,* 1908.

Bozzolo et **Guerra.** — *Académie de Médecine de Turin,* janvier 1905.

Chantemesse. — *Société Médicale des Hôpitaux,* 1900.

Clerc. — Article « Leucémie » dans la *Pratique Médico-Chirurgicale,* 1907.

Curschmann et **Gaupp.** — *Münch. M. W.,* 1905. Leucotoxines chez les leucémiques irradiés.

Dominici. — *Presse Médicale,* 21 juillet 1900.

Ehrlich et **Pinkus.** — Die Leukaemie.

Gilbert. — Article « Leucémie » du *Traité de* CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD.

Gouget. — *Société Médicale Hôpitaux,* 26 juin 1903.

Heincke. — *Deutsch-Zeitschr. f. Chirur.* Action des rayons X sur les organes hématopoiétiques.

Helber. — *Münch. M. W.* Action des Rayons sur les leucocytes.

Jolly. — *Arch. Méd. Exp.,* janvier 1902. Sur le sang dans la Leucémie.

Letulle et **Halbron.** — *Société Médicale des Hôpitaux*, 29 juin 1905.

Lossen et **Morawitz.** — Recherches sur les leucémiques irradiés.

Menetrier et **Aubertin.** — *Archives de Médecine Expir.*, mai 1906. Evolution de la leucémie myéloïde.

— La Leucémie myéloïde. *Encyclopédie des Aide-Mémoire*, 1906.

Milchner et **Mosse.** — Action des Rayons X sur la moëlle. *Berlin Kl. Méd.*, 1904.

— *L'Œuvre Médico-thérapeutique, Août* 1910.

Parkes Wiber. — *Bristich M. J.*, 18 juin 1904. Anémie splénique myéloïde.

Rathery. — *Société de Biologie*, février 1902. Splénomégalie myéloïde sans myélocytémie.

Rudis-Jicinsky. — Pathologie et physiologie de l'effet des rayons Rœntgen sur les tissus.

Sabrazés. — *Gazette hebdomadaire des Sociétés Médicales de Bordeaux*, 1901.

Serrec et **Kervilly (Le).** — Thèse Paris, 1905.

Joseph Smith. — Etude de l'action des rayons X dans la leucémie. *American Rœntgen Ray Society*, 1907.

Alf. Stengel et **Henry Pancoast.** — Méthode nouvelle et rationnelle du traitement de la leucémie par les rayons X. *American Rœntgen Ray Society*, 1907.

Vaquez et **Aubertin.** — *Société de Biologie*, 1904 et *Tribune Médicale*, mai 1904. Anémie splénique myéloïde. *Tribune Médicale*, 5 juin 1906. Causes d'échec de la radiothérapie.

Vaudet. — *Technique de Radiothérapie.*

Weil et **Clerc.** — *Archives Générales et Médicales*, 1902. Splénomégalie avec anémie et myélémie. *Presse Médicale*, février 1904 : La Myélémie.

Widal. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1903.

Wolff. — *Wiener Kl. Woch.*, 1905. Radiothérapie et leucolyse dans la leucémie.

87658 Reims. — Imprimerie MATOT-BRAINE, 6, rue du Cadran-St-Pierre